



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

**HELI VIEIRA BRANDÃO**

**PARTO CESÁRIO, RISCO DE ASMA, RINITE ALÉRGICA E RINITE CRÔNICA**

**TESE DE DOUTORADO**

**Salvador- Bahia  
2016**

**HELI VIEIRA BRANDÃO**

**PARTO CESÁREO, RISCO DE ASMA, RINITE ALÉRGICA E RINITE CRÔNICA**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Orientadora: Constança Margarida Sampaio Cruz

Salvador- Bahia  
2016

Ficha Catalográfica elaborada pela  
Biblioteca Central da EBMSP

B817 Brandão, Heli Vieira

Parto Cesáreo, risco de asma, rinite alérgica e rinite crônica. / Heli Vieira Brandão. – Salvador. 2016.

107f.

Orientadora: Profa. Dra. Constança Margarida Sampaio Cruz

Tese (Doutorado) – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.  
Programa de Pós - Graduação em Medicina e Saúde Humana.

Inclui bibliografia

1.Asma. 2. Rinite Alérgica. 3.Parto Cesáreo. 4.Saúde Pública. 5. Bronquiolite Viral. I. Título.

CDU: 616.248

**BRANDÃO, Heli Vieira. Parto cesáreo, risco de asma, rinite alérgica e rinite crônica.**  
Tese apresentada à Pós-Graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para  
obtenção do título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Aprovado em: 07 de julho de 2016

Banca Examinadora

Prof. Dr. Armênio Costa Guimarães

Titulação: Livre-docência pela Universidade Federal da Bahia - UFBA

Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Prof. Dr. Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho

Titulação: Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia - UFBA

Instituição: Universidade Federal da Bahia

Prof<sup>a</sup>. Dra. Edna Lúcia Santos Souza

Titulação: Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia - UFBA

Instituição: Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Lopes

Titulação: Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia - UFBA

Instituição: Associação Baiana de Medicina

Prof<sup>a</sup>. Dra. Tatiana Senna Galvão Nonato Alves

Titulação: Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia - UFBA

Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

A Millena e Roberto: amor e companheirismo

## **AGRADECIMENTOS**

A Profa. Constança Margarida Sampaio Cruz; orientadora, agradecimento especial pelos ensinamentos, compreensão, disponibilidade, cumplicidade, confiança e pelo auxílio em tornar real o que era hipótese.

Ao Prof. Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho; pela parceria, dinamismo, brilho científico, ensinamentos, incentivo e por mostrar o valor da persistência.

A Profa. Graciete Oliveira Vieira; a minha gratidão por oferecer a coorte para desenvolver o projeto de tese, pela confiança, parceria, ensinamentos e acompanhamento do estudo.

Ao Prof. Armênio Guimarães; pelo entusiasmo, sabedoria, experiência científica e sempre o exemplo a seguir.

Ao Prof. Paulo Augusto Moreira Camargos; pelas valiosas sugestões, ensinamentos, parceria, sabedoria e brilho científico.

A Profa. Tatiana Oliveira Vieira; pela organização e apoio ao banco de dados, disponibilidade, parceria, colaboração e espírito de equipe.

Ao Prof. Carlos Antônio Teles; pelos ensinamentos de estatística.

Ao Prof. Davi Felix; pela contribuição nos dados geográficos, gentileza e cordialidade.

A Profa. Edna Santos Souza e Isabel Cristina Guimarães; pela contribuição na qualificação do projeto.

A todos os professores da Pós-Graduação pelos ensinamentos. A Profa. Ana Marice em especial; pela garra, entusiasmo e dedicação na busca e manutenção da excelência do curso de Pós-Graduação.

Aos funcionários da secretaria da Pós-Graduação; pela atenção e solicitude em especial a Léia Omena e Taise Coutinho.

A Millena Vieira Brandão Moura; pela contribuição no inglês e paciência com a mãe.

A Cristina Nadja Muniz Lima de Falco, minha querida irmã de coração; pelo apoio e torcida, mesmo de longe.

Aos tios João Vieira Neto e Lúcia Costa Neves Vieira (pais de coração); pelo incentivo e carinho, sempre presentes.

À Deus e aos meus pais, Deusdedit Brandão (in memoriam) e Nize Vieira Brandão; pela vida e o amor, sem eles não estaria aqui neste momento.

“Para ser grande, sê inteiro:  
nada teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa,  
põe quanto és,  
no mínimo que fazes.  
Assim em cada lago a lua toda  
brilha, porque alta vive.”

Fernando Pessoa



## **INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS**

**EBMSP**- Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

**FBDC**- Fundação Bahiana para o desenvolvimento das Ciências

**UEFS**- Universidade Estadual de Feira de Santana

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

**FAPESB**- Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado da Bahia - Nº**1431040005954**

## **EQUIPE**

### **Heli Vieira Brandão**

Professora Assistente de Pediatria da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS); doutoranda em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

### **Constança Margarida Sampaio Cruz**

Professora Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP); orientadora.

### **Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho**

Professor Adjunto da Universidade Federal da Bahia; co-orientador.

### **Graciete Vieira Oliveira**

Professora Titular de Pediatria da UEFS; responsável pela coorte de recém-nascidos.

### **Tatiana Oliveira Vieira**

Professora Adjunta de Pediatria da UEFS; responsável pelo banco de dados da coorte e seleção das variáveis de interesse do estudo.

### **Carlos Antônio Teles**

Professor Adjunto do Departamento de Física da UEFS; responsável pela análise estatística.

## PREFÁCIO

É com grande prazer que escrevo o prefácio da tese de doutorado da minha estimada aluna Heli Brandão. A história de Heli no Curso de Pós-Graduação de Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública começou em 2008, ocasião em que ingressou no mestrado. Heli coordena o ProAR (Programa de Controle da Asma e Rinite Alérgica) de Feira de Santana desde a sua implantação em 2004. Em sua dissertação de mestrado, Heli demonstrou a eficácia do ProAR de Feira de Santana em tratar a asma e a rinite alérgica em crianças, adolescentes e adultos, com grande redução no número de hospitalizações e visitas ao pronto atendimento em pacientes acompanhados no centro de referência do programa e em portadores de asma e rinite alérgica do município de Feira de Santana avaliado através de dados do Datasus depois da implantação do programa. Como resultado de sua dissertação de mestrado, publicou quatro manuscritos, três deles no *Jornal Brasileiro de Pneumologia* (Qualis B2 internacional).

Em 2012, foi selecionada para o doutorado com um projeto que visava avaliar em estudo de corte transversal aninhado a uma coorte de nascidos vivos em Feira de Santana, uma possível associação entre parto cesáreo, asma e rinite alérgica. Tal projeto envolveu outras pessoas igualmente qualificadas e queridas, o meu irmão e eterno professor Álvaro Cruz, o meu querido professor Armênio Guimarães, a professora Graciete Vieira e o professor Paulo Camargos, uma das principais lideranças da pneumologia brasileira, principalmente no que diz respeito ao combate à asma no plano da saúde pública.

Os resultados de sua tese de doutorado geraram três publicações, além de um outro artigo escrito e em vias de publicação em revista de qualis internacional. Portanto, posso afirmar que Heli Brandão foi uma das alunas mais dedicadas e de melhor desempenho que tive desde que ingressei como professora do corpo docente permanente da Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, o que me suscita muito orgulho e satisfação.

Diante de tanta ligação com esse grupo excepcional, as minhas palavras correriam risco de estarem enviesadas favoravelmente. Para amenizar as consequências desse potencial conflito de interesse, de agora em diante vou evitar adjetivos e restringir os comentários ao estudo, em todos os aspectos que comportam avaliação.

O tema da investigação é de grande relevância, posto que a asma e a rinite alérgica são as doenças crônicas mais frequentes entre crianças. O Brasil tem uma das maiores prevalências de asma e rinite crônica do mundo e, na Bahia, inclusive em Feira de Santana, têm sido registradas as maiores prevalências do Brasil. Apesar de todo o avanço no conhecimento da fisiopatologia e no tratamento, ainda não se consegue prevenir nem curar a asma ou a rinite crônica, que podem ser consideradas manifestações de uma mesma doença. A avaliação de crianças a partir de uma coorte de nascimento previamente estabelecida em Feira de Santana foi muito feliz. Carecemos de evidências acerca de fatores de risco para a asma e rinite crônica. A partir deste estudo transversal aninhado a uma coorte de nascidos vivos, pode-se criar uma base de conhecimentos indispensáveis para avançar na prevenção da rinite crônica e da asma. Por outro lado, a geração de conhecimento local é imprescindível. Há evidências em estudos de fora do Brasil de uma possível associação entre parto cesáreo, asma e rinite alérgica, mas não há estudos em nosso meio, cuja população difere da norte-americana e europeia em relação ao ambiente, a aspectos sociais, à etnia e ao acesso a serviços de saúde de qualidade.

O presente estudo avalia a associação entre condições muito frequentes: a asma/rinite crônica e alérgica e o parto cesáreo, uma prática demasiadamente comum no Brasil. Há controvérsia sobre a possível associação causal entre parto cesáreo e asma. Dra Heli e seus colaboradores trazem novas evidências relevantes ao tema, lastreadas em observações cuidadosas, derivadas de um estudo de corte-transversal aninhado a uma coorte de nascimento, rara no Brasil. Embora não tenham detectado associação entre parto cesáreo e asma, observaram associação estatisticamente significativa entre parto cesáreo, rinite crônica e rinite alérgica. Os achados desta tese levantam a hipótese de que a escolha do parto cesáreo eletivo pode custar muito caro à criança, por aumentar consideravelmente o seu risco de desenvolver uma doença crônica que implica em desconforto recorrente com prejuízo da sua qualidade de vida.

Constança Margarida Sampaio Cruz

Professora adjunta do corpo permanente da Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

## RESUMO

**Introdução:** a associação entre parto cesáreo, asma e rinite alérgica apresenta resultados controversos na literatura científica. Na conjuntura atual de otimização de alocação de recursos na saúde pública baseada na análise de custo-utilidade, comparar as despesas por parto cesáreo e vaginal para o sistema de saúde e as repercussões causadas à gestante e aos recém-nascidos é de primordial importância estudos que identifiquem os riscos causados à saúde pela prática desnecessária do parto cesáreo no sentido de auxiliar os gestores da saúde pública a desenvolverem estratégias de controle e prevenção de doenças a ele associadas.

**Objetivos:** verificar se parto cesáreo é fator de risco para asma e rinite alérgica; estimar a prevalência de asma, rinite alérgica e rinite crônica; identificar outros fatores associados a asma, rinite alérgica e rinite crônica; identificar fatores socioeconômicos e ambientais associados à asma em crianças aos seis anos de idade; avaliar a associação entre bronquiolite viral aguda no primeiro ano de vida e desenvolvimento de asma aos seis anos de idade.

**Métodos:** estudo de corte transversal aninhado a uma coorte de nascidos vivos. Asma, rinite alérgica e rinite crônica foram avaliadas utilizando o questionário do estudo International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC) aplicado às mães quando as crianças tinham seis anos de idade. Análises estatísticas foram realizadas pelo teste *chi square* e regressão logística multivariada.

**Resultados:** quatro artigos científicos compuseram a tese; revisão sistemática sobre parto cesáreo, asma e rinite alérgica e três artigos originais. A prevalência de asma, rinite alérgica e rinite crônica foram de 13,8%, 23,9%, 36,9%, respectivamente; parto cesáreo representou risco para rinite alérgica e crônica em crianças com história parental de asma OR: 1,03; 95%CI (0,61-1,74); bronquiolite viral aguda (BVA) no 1º ano de vida em crianças com história parental de asma representou risco para asma OR: 3,90 IC95% (1,36-11,1); sexo masculino, OR: 1,03; 95%CI (0,61-1,74); bronquiolite viral aguda (BVA) no 1º ano de vida em crianças com história parental de asma representou risco para asma OR: 3,90 IC95% (1,36-11,1); sexo masculino, OR: 1,69 IC95% (1,06-2,69) e história parental de asma, OR: 2,07 IC95% (1,29-3,30) foram outros fatores de risco para asma. Nas crianças nascidas em maternidades privadas, o número de pessoas menor 4 pessoas que dormem no quarto com a criança, tabagismo materno na gestação e pneumonia alguma vez representaram fatores de risco para asma OR:6,46 IC95% (1,11-37,57), OR:9,30 IC95% (2,22-38,89) e 7,27 (2,01-27,27), respectivamente.

**Conclusões:** a prevalência de asma, rinite alérgica e crônica foram elevadas. O parto cesáreo foi fator de risco para rinite crônica e alérgica em crianças com história parental de asma; BVA no primeiro ano de vida representou risco para asma em crianças com história parental de asma. Fatores de risco ambientais e genéticos foram associados à asma em crianças nascidas em maternidades públicas e privadas.

**Palavras-chave:** Asma. Rinite alérgica. Parto cesáreo, Saúde pública. Bronquiolite viral.

## ABSTRACT

**Background:** the association between cesarean section, asthma and allergic rhinitis has controversial results in the scientific literature. In the current conjuncture of resource allocation optimization in the public health based on cost-utility, taking in consideration the cost for cesarean and vaginal section for the health system and its impact caused on mother and the newborn the evaluation of potential risks related to unnecessary practice of cesarean section is important to assist public health managers to develop strategies control and prevent of associated diseases with it. **Objectives:** to verify if cesarean section is a risk factor for development of asthma and allergic rhinitis in children at six years of age estimate the prevalence of asthma, allergic rhinitis and chronic rhinitis; identify other factors associated with asthma, allergic rhinitis and chronic rhinitis; identify socioeconomic and environmental factors associated with asthma in children at six years of age; to evaluate the association between acute viral bronchiolitis in the first year of life and development of asthma at six years of age. **Methods:** this is a cross-sectional study nested in a cohort study of live births. Asthma, allergic rhinitis and chronic rhinitis were evaluated using the questionnaire in the ISAAC (the International Study of Asthma and Allergies in children) applied the mothers when the children were six years of age. Statistical analyzes were performed by chi square test and multivariate logistic regression. **Results:** four scientific articles composed the thesis; systematic review of the literature on cesarean section, asthma and allergic rhinitis and three original articles. The prevalence of asthma, allergic rhinitis and chronic rhinitis were 13.8%, 23.9% and 36.9% respectively; cesarean section represented risk for allergic and chronic rhinitis in children with parental history of asthma, OR: 1.03 95%CI (0.61-1.74); acute viral bronchiolitis (AVB) in the first year represented a risk for asthma in children with parental history of asthma OR: 3.90 IC95% (1.36-11.1); male sex, OR: 1.69 IC95% (1.06-2.69) and parental history of asthma, OR: 2.07 IC95% (1.29-3.30) were other risk factors for asthma. In children born in private hospitals the number of people sleeping in bedroom smaller 4 persons, maternal smoking during pregnancy and pneumonia ever were risk factors for asthma, OR:6.46 IC95% (1.11-37.57), OR:9.30 IC95% (2.22-38.89) and OR:7.27 (2.01-27.27), respectively. **Conclusions:** the prevalence of asthma, allergic and chronic rhinitis were high; cesarean section was risk for chronic and allergic rhinitis in children with parental history of asthma; BVA in the first year of life was a risk for asthma in children with parental history of asthma. Environmental and genetic were risk factors associated with asthma in children born in private and public maternity.

**Key words:** Asthma. Allergic rhinitis. Cesarean section. Public health. Viral bronchiolitis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES E QUADROS

Figura 1- Modelo analítico do estudo .....	27
Figura 2- Distribuição de frequência de parto cesáreo por bairro em Feira de Santana-BA.....	36
Figura 3- Distribuição de frequência de asma por bairro em Feira de Santana- BA.....	37
Figura 4- Distribuição de frequência de rinite alérgica por bairro em Feira de Santana-BA.....	37
Quadro 1- Programação de entrada dos hospitais de Feira de Santana na coorte .....	33
Quadro 2- Frequência de nascimentos por maternidades em Feira de Santana N=672..	40

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características da amostra (n=672)- Feira de Santana-BA, 2012.....	41
Tabela 2- Prevalência de sintomas de asma (n=672)- Feira de Santana-BA, 2012.....	42
Tabela 3- Prevalência de sintomas de rinite (n=672)- Feira de Santana-BA, 2012 .....	42

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**BVA** - Bronquiolite Viral Aguda

**CIS** - Centro Industrial do Subaé

**CO<sub>2</sub>** - Dióxido de Carbono

**DATASUS** - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

**DETRAN** - Departamento de Trânsito

**IBGE** - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

**IDM** - Índice de Desenvolvimento Humano

**ÍNDICE GINI** - Índice de Desigualdade de Distribuição de Renda

**ISAAC** - International Study of Asthma and Allergies in Children

**LM** - Leite materno

**ODDS RATIO** - Razão de chances

**PM<sub>10</sub>** - Particulate Matter 10 $\mu$

**ProAR** - Programa de Controle da Asma e Rinite Alérgica

**RAST** - Radio Allergo Sorbent

**SUS** - Sistema Único de Saúde



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	18
<b>2.1 Objetivo principal</b> .....	18
<b>2.2 Objetivos secundários</b> .....	18
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	19
<b>3.1 Cesariana e risco para asma e rinite: revisão sistemática</b> .....	20
<b>4 MÉTODOS</b> .....	27
<b>4.1 Delineamento, amostra, local do estudo, critérios de inclusão e exclusão</b> .....	27
4.1.1 Delineamento.....	27
4.1.2 Local do estudo.....	28
4.1.3. Amostra .....	28
4.1.4 Critérios de inclusão .....	29
4.1.5 Critérios de exclusão .....	29
<b>4.2 Questionários, definições, digitação e validação dos dados</b> .....	29
4.2.1 Questionários .....	29
4.2.2 Definições .....	30
4.2.3 Digitação e validação dos dados.....	30
<b>4.3 Análise estatística</b> .....	30
<b>4.4 Aspectos éticos</b> .....	31
<b>4.5 A coorte</b> .....	31
4.5.1 Amostra da coorte.....	32
<b>5 RESULTADOS</b> .....	35
<b>5.1 Características demográficas e ambientais, socioeconômicas, biológicas e assistenciais</b> .....	35
5.1.1 Demográficas e ambientais.....	35
5.1.2 Características socioeconômicas .....	38
5.1.3 Características biológicas .....	39
5.1.4 Características assistenciais.....	39
<b>5.2 Prevalência de asma, rinite alérgica e rinite crônica</b> .....	40
<b>5.3 Fatores associados à asma, rinite alérgica e rinite crônica</b> .....	42
<b>5.4 Artigos Científicos</b> .....	43
5.4.1 Artigo 1 Increased risk of allergic rhinitis among children delivered by cesarean section: sectional cross study nested in a birth cohort .....	43
5.4.2 Artigo 2. Fatores de risco socioeconômicos e ambientais associados à asma em crianças nascidas em maternidades públicas e privadas no Brasil .....	52
5.4.3 Artigo 3. Bronquiolite viral aguda e risco de asma em escolares: análise de corte transversal em uma coorte de recém-nascidos brasileiros.....	60
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	80
<b>7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS</b> .....	84
<b>8 CONCLUSÕES</b> .....	85
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	86
<b>ANEXOS</b> .....	91

## 1 INTRODUÇÃO

A asma e a rinite alérgica são doenças crônicas de prevalência variável e ocasionam elevada morbidade na criança. A asma acomete 20% da população brasileira,<sup>1,2</sup> representa importante problema de saúde pública e 80% dos casos têm início antes dos cinco anos de idade.<sup>3</sup> A diferença de prevalência entre os países participantes do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) decorre da exposição a fatores demográficos e ambientais e a interação com fatores genéticos.<sup>4</sup>

Nesse contexto, os fatores pré e pós-natais vêm sendo investigados para melhor compreensão dos fatores associados ao risco de surgimento da asma e rinite alérgica.<sup>5,6</sup> Estudos demonstram que crianças nascidas de parto cesáreo têm risco de 20% a 40% maior de desenvolver asma e doenças alérgicas.<sup>7,8</sup>

Evidências demonstram aumento da taxa de parto cesáreo em vários países nas últimas décadas. A frequência de parto cesáreo nos Estados Unidos aumentou de 23% em 1990 para 28% em 2003 e 31,1% em 2006.<sup>9</sup> No Brasil, a taxa de parto cesáreo apresenta-se elevada e crescente no decorrer dos anos: 38,9% em 2000; 46,5% em 2007; 53,7% em 2011 e 55% em 2014<sup>10</sup>. Observa-se uma taxa de parto cesáreo proporcionalmente maior no sistema suplementar de saúde (50%) comparado ao serviço público de saúde (35%)<sup>11</sup>. As regiões Norte e Nordeste apresentam-se com menor cobertura de planos de saúde para a população. A média de cobertura é de 38% e nas regiões Centro-Oeste, Sul e Sudeste a cobertura pelo sistema suplementar de saúde alcança, em média, 53%.<sup>12,13</sup>

A associação entre parto cesáreo, asma e rinite alérgica vem sendo investigada nos estudos realizados em vários países e apresenta resultados controversos.<sup>14</sup> A hipótese que justifica a associação causal mais aceita é a “hipótese da higiene” criada por Strachan supõe que o aumento da prevalência de doenças alérgicas causada pela redução à exposição a determinados micro-organismos em fase precoce de vida.<sup>15</sup> Essa hipótese é suportada por achados epidemiológicos de exposição a ambientes não higiênicos: família grande, alta ordem de nascimento, estilo de vida tradicional, exposição à ambiente de fazenda e exposição a parasitas, vírus, endotoxinas e micróbios que habitam naturalmente o trato intestinal.<sup>16-19</sup> A composição da flora intestinal das crianças difere de acordo com o tipo de nascimento por via vaginal ou cesárea. As crianças nascidas de parto cesáreo não são expostas à flora vaginal e intestinais da mãe, ou a ambas e, conseqüentemente, a composição da microflora intestinal do

neonato apresenta alterações no tipo de bioma.<sup>20</sup> Tem sido sugerido que o tipo de colonização da microflora intestinal do neonato pode afetar o balanço entre os linfócitos Th1/Th2 e associar-se com a ocorrência de doenças alérgicas em fase tardia de vida. De acordo com a “hipótese da higiene,” decréscimo na exposição a determinados tipos de micro-organismos precocemente na vida leva a uma estimulação insuficiente de linfócitos Th1 e, como resultado, a predominância de resposta alérgica do tipo Th2.<sup>21</sup>

No Brasil, estudos que investigam a associação entre parto cesáreo, asma e rinite alérgica considerando as principais variáveis confundidoras pré e pós-natais são escassos. O atual estudo foi realizado em uma coorte de crianças acompanhadas desde o nascimento nas maternidades, com o objetivo principal de verificar se o nascimento por parto cesáreo representa risco para desenvolvimento de asma e rinite alérgica, na idade de seis anos, considerando a elevada frequência de nascimentos por parto cesáreo na cidade de Feira de Santana e no Brasil. Os resultados permitirão propor estratégias de prevenção e controle dessas doenças através de orientação à prática de profissionais de saúde e alerta aos órgãos públicos de saúde.

Esta tese é apresentada sob formatação das normas da ABNT regulamentada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Saúde Humana da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências e contém, no seu conteúdo, a introdução, revisão de literatura - sob a forma de artigo de revisão obedecendo às normas de publicação da Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica. Os resultados estão apresentados de forma descritiva e em forma de artigo original e seguem a estruturação e normas das revistas - introdução, objetivos, métodos, resultados, discussão e conclusões. As referências estão listadas no fim e dispostas em ordem de citação e seguem as normas do estilo Vancouver. A discussão dos resultados dos artigos e as conclusões estão apresentadas subsequentemente.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo principal**

Testar a hipótese de que crianças nascidas de parto cesáreo têm maior chance de desenvolver asma e rinite alérgica aos seis anos de idade.

### **2.2 Objetivos secundários**

Estimar a prevalência de asma, rinite alérgica e rinite crônica em crianças aos seis anos de idade

Identificar outros fatores associados à asma, rinite alérgica e rinite crônica aos seis anos de idade.

Identificar fatores de risco socioeconômicos e ambientais associados à asma em crianças aos seis anos de idade.

Avaliar a associação entre bronquiolite viral aguda no primeiro ano de vida e desenvolvimento de asma aos seis anos de idade.

### **3 REVISÃO DE LITERATURA**

A revisão da literatura será apresentada sob a forma de artigo de revisão sistemática, publicado em revista indexada em base de dados do LILACS e LATINODEX

#### **3.1 Cesariana e risco para asma e rinite: revisão sistemática**

Publicado na Rev Soc Bras Clin Med 2014;12(3):258-68

## Cesariana e risco para asma e rinite: revisão sistemática

### *Delivery cesarean and risk of asthma and rhinitis: systematic review*

Heli Vieira Brandão<sup>1</sup>, Constança Margarida Sampaio Cruz<sup>2</sup>

\*Recebido da Pós-Graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil.

#### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A associação entre cesariana, asma e rinite ainda é uma questão controversa com dados conflitantes na literatura. Esta revisão tem como objetivo reunir os resultados dos trabalhos mais importantes acerca do tema. **MÉTODOS:** Base de dados Medline, Lilacs e SciELO foram consultadas no período de janeiro de 2000 a julho de 2013 utilizando as palavras-chaves *delivery cesarean and asthma*; *delivery cesarean and rhinitis*. Foram incluídos artigos escritos em língua inglesa, portuguesa e espanhola e estudos epidemiológicos analíticos em seres humanos em qualquer faixa etária. Foram excluídos os artigos publicados em outras línguas e não relacionados ao tema estudado. **RESULTADOS:** Foram identificados 33 artigos, de acordo o delineamento, 25 estudos foram longitudinais, 5 foram transversais e 3 estudos de caso-controle. A cesariana esteve associada à asma em 18 estudos e 1 estudo esteve associado a sibilância recorrente. Dez estudos avaliaram os sintomas de rinite com cesariana, nove avaliaram conjuntamente a asma, 4 encontraram associação entre cesariana e rinite e 6 estudos não demonstraram associação. **CONCLUSÃO:** A associação entre cesariana, asma e rinite permanece ainda controversa devido ao potencial de confundimento de vários outros fatores determinantes da asma. Cesariana de emergência esteve associada à asma em alguns estudos e esta associação não pode ser explicada pela hipótese da higiene.

**Descritores:** Cesárea; Asma; Rinite; Revisão

#### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The association between caesarean, asthma and rhinitis is still a controversial issue with

conflicting data in the literature. This review aims to bring together the results of the most important studies about the subject published in recent years. **METHODS:** Medline, LILACS and Scielo databases were consulted from January 2000 to July 2013 using the keywords *asthma and caesarean delivery*, *caesarean delivery and rhinitis*. We included articles written in English, Portuguese and Spanish and analytical epidemiological studies in humans at any age. We excluded studies published in other languages and not related to the theme. **RESULTS:** 33 articles were identified. 25 studies were prospective cohorts; 5 were sectional studies; 3 were case-control studies. Caesarean was associated with asthma in 18 studies. One study found association between recurrent wheezing and Caesarean. Ten studies evaluated the symptoms of rhinitis with caesarean. Nine evaluated the association between asthma, rhinitis and caesarean. Four studies found an association between Caesarean and rhinitis. Six studies did not find an association between caesarean and rhinitis. **CONCLUSION:** The association between caesarean, rhinitis and asthma remains controversial due to potential confounding of several other determinants of asthma. Emergency caesarean was associated with asthma in some studies and this association can not be explained by the hygiene hypothesis.

**Keywords:** Caesarean section; Asthma; Rhinitis; Review

#### INTRODUÇÃO

A asma é uma doença crônica de elevada prevalência e etiologia multifatorial sendo a exposição *in utero* e a fatores pré e perinatais determinantes no desenvolvimento da inflamação nas vias aéreas e a hiperatividade brônquica<sup>(1,2)</sup>. Estudos têm sido realizados para identificar os fatores de risco para a asma, entre eles, a cesariana é apresentada como um fator de risco controverso.

A elevada prevalência de asma nos países desenvolvidos acompanha o aumento na taxa de cesariana para o mesmo período avaliado<sup>(2)</sup>. Nascimentos por cesariana em alguns países da América Latina alcançam 50% de prevalência<sup>(3)</sup>. O principal mecanismo para explicar a sua associação entre cesariana e asma refere-se à hipótese da higiene. O decréscimo na exposição a determinados tipos de microrganismos precocemente na vida levaria a uma estimulação insuficiente de linfócitos Th1 e consequentemente a predominância de resposta alérgica do tipo Th2<sup>(4-6)</sup>, responsável pelo desenvolvimento de asma e doenças alérgicas. Nas crianças nascidas de cesariana a colonização inicial da microbiota intestinal é realizada por *klebsiela*, *enterobacter* e *clostridium*, bactérias presentes no ambiente médico hospitalar e

1. Universidade Estadual de Feira de Santana, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil.

2. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Hospital Santo Antonio, Obras Assistenciais Irmã Dulce. Salvador, BA, Brasil.

Data da submissão: 28/08/2013 – Data de aceite: 26/11/2013

Conflito de interesses: Nenhum.

#### Endereço para correspondência:

Dra. Constança Margarida Sampaio  
Av. Dom João VI, n. 275  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública  
40290-000 – Salvador, BA, Brasil  
E-mail: constancacruz@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

pele, capazes de modular o tipo de resposta imunológica para o tipo Th2, diferentemente do tipo de colonização da microbiota intestinal das crianças nascidas de parto vaginal, composta de bifidobacteria, bacteróides e lactobacilos<sup>(7)</sup>.

Os resultados dos estudos sobre a associação entre cesariana, asma, rinite e atopia são conflitantes e existem poucos estudos publicados na literatura sobre o tema<sup>(8-10)</sup>.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos sumarizando as evidências sobre a associação entre parto cesárea, asma e rinite.

## MÉTODOS

Realizou-se uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos abordando o tema cesariana, asma e rinite publicados na base de dados Medline, Lilacs e SciELO no período de janeiro de 2000 a julho de 2013 utilizando as palavras chaves *delivery cesarean and asthma* e *delivery cesarean and rhinitis*. Outra estratégia de busca foi à busca manual em lista de referências de artigos identificados e selecionados. Os critérios de inclusão foram os artigos escritos em língua inglesa, portuguesa e espanhola e estudos epidemiológicos analíticos em seres humanos em qualquer faixa etária. Foram excluídos os artigos publicados em outras línguas e não relacionados ao tema estudado. Trabalhos relevantes ao tema e publicados anteriormente ao ano de 2000 foram utilizados para consulta.

## RESULTADOS

A busca bibliográfica encontrou 105 artigos e de acordo com os objetivos e critérios de inclusão, 31 artigos foram considerados adequados após leitura do resumo, sendo 29 artigos originais e 2 metanálises. Foram incluídos na revisão sistemática cinco artigos originais por citação em referência de artigo selecionado. Também foram consultados um artigo anterior ao ano 2000 e três artigos abordando parto cesárea e a dispensação de corticóide inalado, hospitalizações por asma e sensibilização atópica, totalizando 38 artigos. Na revisão sistemática foram utilizados 3 artigos e os cinco artigos restantes foram adicionados a discussão. De acordo com o delineamento 25 estudos foram longitudinais, 5 estudos foram transversais e 3 estudos de caso-controle (Tabela 1) Os países onde os estudos foram realizados foram: EUA 4, Noruega 3, Holanda 5, Finlândia 4, Suécia 1, Alemanha 1, Inglaterra 3, Dinamarca 1, Reino Unido 3, Coreia 1, Malásia 1, Chipre 1, Brasil 1, Bélgica 1, Itália 2, Taiwan 1.

Dentre os estudos, 5 publicações foram realizadas em adultos e 29 em crianças. Cesariana esteve associada à asma em 18 estudos e em 1 estudo esteve associada a sibilância recorrente. Dez estudos avaliaram os sintomas de rinite com cesariana, nove avaliaram conjuntamente com a asma, 4 encontraram associação entre cesariana e rinite e 6 estudos não demonstraram associação. O presente estudo apresenta o sumário dos artigos originais com o delineamento do estudo, amostral, idade do diagnóstico e os resultados (Tabela 1).

Os critérios utilizados pelos estudos para definir o desfecho asma foram diagnóstico médico de asma, relato de asma pelos

pais, sintomas de asma nos últimos 12 meses, utilizando o questionário do ISAAC (em inglês: *International Study of Allergy and Asthma*), uso de fármacos para asma e internações. Os critérios para definir rinite alérgica foram sintomas de rinite pelos pais, utilizando o critério ARIA (em inglês: *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) e diagnóstico médico de rinite.

Os potenciais fatores confundidores na associação entre cesariana, asma e rinite considerados nos estudos foram história familiar de atopia, peso ao nascer, sexo, tempo de aleitamento materno, escolaridade da mãe, exposição ambiental ao fumo, fumo na gravidez, renda familiar, idade materna ao parto, idade gestacional, escore de Apgar, infecções de vias aéreas superiores recorrentes (>3 episódios), etnia, ordem de nascimento, teste alérgico (prick teste) e IGE específica.

Almqvist et al.<sup>(11)</sup> avaliaram coorte retrospectiva de 87.500 nascimentos por cesariana e risco de asma em crianças e adolescentes através de registros de diagnóstico de asma por CID 493, J45 e J46 e fármacos dispensados para asma nos anos de acompanhamento, ajustado para história familiar de atopia, peso ao nascimento, idade gestacional, gênero, escore de Apgar e idade materna. A cesariana foi associada a uso de fármacos para asma OR: 1.13; IC95% (1.04-1.24) e diagnóstico de asma OR:1.20 IC95% (1.05-1.37). Na análise estratificada entre cesariana de emergência e cesariana eletiva o risco de asma permaneceu significativo entre os nascidos de cesariana de emergência com OR:1.24; IC95% (0,99-1,60) e não foi estaticamente significativo para cesariana eletiva OR: 0,82; IC95% (0,64-1.09).

Tollanes et al.<sup>(12)</sup> encontraram risco elevado para asma em crianças nascidas de cesariana de emergência com OR: 1.42; IC95 (1.12-1.62) e cesariana eletiva OR 1.59; IC95% (1.44-1.55) sendo o risco mais elevado para asma em crianças pré termo. Kero et al.<sup>(13)</sup> avaliaram registros de 59.927 crianças e encontraram associação entre PC e asma com OR:1.21; IC95% (1.08-1.36) e asma atópica com OR:2.2; IC95% (1.06-4.64). Os dados foram ajustados para idade materna, sexo e tamanho ao nascer. A incidência cumulativa de asma foi elevada em crianças nascidas de cesariana comparada as nascidas de parto vaginal e a odds ratio foi ajustada para as variáveis confundidoras.

Mackever et al.<sup>(14)</sup> avaliando uma coorte prospectiva de 24.690 crianças avaliando para cesariana e asma, diagnóstico médico para asma foi realizado através da Classificação Internacional de Doenças (CID) da doença e relato materno sobre o tipo de parto. Cesariana foi associada à asma com OR:1.09; IC95% (1.01-1.18), baixo peso ao nascer e prematuridade. Os dados foram ajustados para potenciais confundidoras como sexo, prematuridade, história parental de atopia, fumo na gravidez e idade materna.

Renz-Polster et al.<sup>(15)</sup> avaliaram em uma coorte retrospectiva de 8.953 crianças se cesariana estaria associada à asma e doenças alérgicas e se repetidas cesarianas aumentariam este risco. O diagnóstico de asma, rinoconjuntivite e atopia foi confirmado por CID através de registro eletrônico. As variáveis confundidoras avaliadas foram sexo, peso ao nascer, ordem de nascimento, exposição a antibióticos, etnia, escolaridade, status marital, fumo na gravidez e uso de fármacos para asma e febre do feno. Cesariana esteve associada à rinite alérgica OR:1.37; IC95% (1.14-1.63),

Brandão HV, Cruz CM

Tabela 1. Sumário dos resultados de estudos sobre cesariana, asma e rinite

Autor/local	Método do estudo	n amostral	Idade do diagnóstico (anos)	Diagnóstico	OR (IC95%)
Pistiner et al. <sup>(8)</sup> EUA	Coorte prospectiva	432	9	Asma	1.10 (0.60-2.30)
				Rinite	1,80 (1.00-3.11)
Almqvist et al. <sup>(11)</sup> Suécia	Coorte retrospectiva	87.500	10-13	Asma	1.13 (1.04-1.24)
				Medicação/asma	1.10 (1.03-1.18)
Magnus et al. <sup>(18)</sup> Noruega	Coorte prospectiva	37.171	3	Asma	1.70 (1.03-1.32)
Roduit et al. <sup>(10)</sup> Holanda	Coorte prospectiva	2.917	8	Asma	1.70 (1.27-2.51)
Metsälä et al. <sup>(19)</sup> Finlândia	Caso-controle	21.038	9	Asma	1.19 (1.07-1.31)
Renz-Polster et al. <sup>(15)</sup> Alemanha	Coorte retrospectiva	8.953	3-10	Asma	1.24 (1.01-1.53)
				Rinoconjuntivite	1.37 (1.14-1.63)
Kolokotroni et al. <sup>(21)</sup> Chipre (Nicosia e Limassol)	Corte transversal	2.216	8	Asma	1.41 (1.09-1.83)
Park et al. <sup>(22)</sup> Coreia	Corte transversal	279	16	Asma	0.76 (0.37- 1.57)
				Rinite	1.14 (0.61-2.10)
Xu et al. <sup>(34)</sup> Finlândia	Coorte prospectiva	1.953	31	Asma	3.23 (1.53-6.80)
				Rinite	1.28 (0.75-2.24)
Nathan et al. <sup>(35)</sup> Malásia	Caso-controle	156	3-15	Asma	1.21 (0.60-2.41)
Kero et al. <sup>(13)</sup> Finlândia	Coorte prospectiva	219	7	Asma	1.21 (1.08-1.36)
Bager et al. <sup>(9)</sup> Dinamarca	Coorte prospectiva	9.722	21-29	Asma	1.33 (1.2-1.74)
				Rinite	1.15 (0.90-1.48)
Tollanes et al. <sup>(12)</sup> Noruega	Coorte prospectiva	1.756.700	1-18	Asma	1.52 (1.42-1.62)
Mallen et al. <sup>(25)</sup> Inglaterra	Corte transversal	567	18-25	Asma	1.71 (0.75-3.86)
				Rinite	2.82 (0.87-9.15)
Maitra et al. <sup>(16)</sup> Inglaterra	Coorte prospectiva	14.062	7	Asma	1.14 (0.9-1.4)
Negele et al. <sup>(27)</sup> Holanda	Coorte prospectiva	2.500	1-2	Sibilância recorrente	1,41 (1.02-1.96)
Menezes et al. <sup>(20)</sup> Brasil	2 Coortes prospectivas	4.288	4	Sibilância	0,96 (0,11-1,15)
		5.249	15		1,19 (0,81-1,75)
Salam et al. <sup>(28)</sup> EUA	Coorte prospectiva	3.464	8-17	Asma	1.33 (1.01-1.75)
				Rinite	1.57 (1.24-1.99)
Chen et al. <sup>(1)</sup> Taiwan	Corte transversal	5.804	12-14	Asma	1.13 (0.70-1.83)
				Rinite	1.57 (1.24-1.99)
Nafstad et al. <sup>(17)</sup> Noruega	Coorte prospectiva	2.531	2- 4	Asma	1.20 (0,80-1,80)
				Rinite	1.20 (0,70-2,10)
McKeever et al. <sup>(14)</sup> Reino Unido	Coorte prospectiva	24.690	1-11	Asma	1.09 (1.01-1.18)
				Rinite	1.01 (0.85-1.21)
Kurukulaarachy et al. <sup>(32)</sup> Reino Unido	Coorte prospectiva	1.466	4-10	Asma	1.82 (1.10-3.28)
Juhn et al. <sup>(29)</sup> EUA	Coorte prospectiva	3.933	1-7	Asma	0.93 (0.6-1.4)
				Sibilância	0.93 (0.7-1.3)
Hagendorens et al. <sup>(33)</sup> Belgica	Coorte prospectiva	810	1- 13	Asma	1.31 (0.80-2.13)
Gessner and Chimonas <sup>(31)</sup> EUA	Coorte retrospectiva	37.349	1-9	Asma ou hospitalizações	1.31 (1.10-1.50)
Calvani et al. <sup>(24)</sup> Itália	Caso-controle	1.044	3-9	Asma	0.78 (0.57-1.06)
Bernsen et al. <sup>(30)</sup> Holanda	Coorte retrospectiva	1.797	6	Asma	1.03 (0.51-2.08)
Vonk et al. <sup>(25)</sup> Holanda	Coorte retrospectiva	597	18-22	Asma	1.77 (0.89-3.51)
Van Bjeisterveldt, Boomsma <sup>(23)</sup> Holanda	Coorte prospectiva	6.330	0-5	Asma	1.59 (1.26-2.06)
Rusconi et al. <sup>(36)</sup> Itália	Corte transversal	15.609	1-5	Asma	1.16 (0.93-1.36)
Xu et al. <sup>(38)</sup> Finlândia	Coorte prospectiva	8.088	7	Asma	1.38 (1.00-1.92)
Amnesi-Maesano et al. <sup>(39)</sup> Reino Unido	Coorte prospectiva	4.065	1-18	Asma	1.53 (1.07-2.18)
Montgomery et al. <sup>(37)</sup> Inglaterra	Coorte prospectiva	5.519	26	Rinite	1,21 (0,84-1,74)

PC: parto cesárea; PV: parto vaginal.



asma OR:1.24; IC95% (1.01-1.53), sexo feminino OR:1.53; IC95% (1.11-2.10). Cesariana repetidas aumentou o risco para asma e rinite.

Maitra et al.,<sup>(16)</sup> avaliaram a associação entre PC e asma, atopia e dispnéia em uma coorte prospectiva de 12.367 crianças 0-7 anos. Relato de asma ou dispnéia pelos parentes quando a criança tinha de 69 a 81 meses de idade, diagnóstico de asma aos 91 meses e prick teste aos sete anos foram utilizados como critérios para a asma. Não houve associação entre cesariana e asma OR:1.16; IC95% (0.9-1.5); dispnéia OR:0.95; IC95% (0.7-1.3) e atopia OR:1.04; IC95% (0.8-1.3).

Pistiner et al.,<sup>(8)</sup> avaliaram se cesariana esteve associada à asma e atopia em uma coorte de 432 crianças de 0-9 anos com história parental de atopia. Asma e rinite alérgica foram definidas por diagnóstico médico e sintomas nos últimos 12 meses. Atopia foi definido como teste alérgico positivo a um ou mais alérgenos ou IGE específica para aeroalérgenos. Cesariana esteve associada à atopia OR: 2.1; IC95% (1.1-3.9) e rinite alérgica OR:1.81; IC95% (1.0-3.1) e não esteve associado a asma OR:1.1; IC95% (0.6-2.3).

Nafstad et al.,<sup>(17)</sup> avaliaram uma coorte de 2531 crianças para associação entre obstrução brônquica aos 2 anos, asma e rinite alérgica aos 4 anos com cesariana e complicações na gravidez. Cesariana não esteve associada à obstrução brônquica OR:1.2; IC95% (0.8-1.8), asma OR:1.1; IC95% (0.7-1.8) e rinite alérgica OR:1.2; IC95% (0.7-2.1).

Magnus et al.,<sup>(18)</sup> avaliaram a associação entre cesariana e dispnéia, asma e infecção respiratória baixa recorrente em 37.131 crianças de uma coorte aos 3 anos de idade. Cesariana esteve associada à asma corrente RR:1.17; IC95% (1.2-1.58) e a associação foi de maior magnitude em crianças nascidas de mães não atópicas RR:1.33; IC95% (1.12-1.58). Infecção respiratória recorrente e dispnéia não estiveram associadas a cesariana.

Metsälä et al.,<sup>(19)</sup> avaliaram 21.038 crianças em estudo de caso-controle. Cesariana eletiva e de emergência esteve associado à asma após os 36 meses de idade OR: 1.19; IC95% (1.07-1.31) e OR:1.39; IC95% (1.27-1.58).

Menezes et al.,<sup>(20)</sup> avaliaram a associação entre cesariana e dispnéia corrente em 2 coortes no Sul do Brasil. As perguntas do questionário do International Study of Allergy and Asthma foram aplicadas às mães quando as crianças tinham 4 anos e diretamente na coorte de participantes aos 11 e 15 anos. As variáveis confundidoras foram peso ao nascer, idade gestacional, sexo, cor da pele, ordem de nascimento, idade materna, escolaridade, fumo na gravidez e durante acompanhamento e variáveis socioeconômicas. A prevalência de asma foi de 28% aos 4 anos de idade e 14% entre os 11-15 anos. A taxa de cesariana foi 30,5% em 1993 e 45% em 2004. A prevalência de dispnéia corrente foi similar entre as crianças nascidas de cesariana e vaginal. O risco de dispnéia persistente foi maior entre meninas que meninos na coorte de 1993.

Kolokotroni et al.,<sup>(21)</sup> avaliaram a associação entre cesariana com asma e sensibilização atópica em estudo de corte transversal de 2216 crianças na idade de 8 anos com existência de história familiar de atopia. Cesariana foi associado à dispnéia OR:1.36; IC95% (1.07-1.71), diagnóstico de asma OR:1.41; IC95% (1.09-1.83) e atopia OR:1.67; IC95% (1.08-2.60). Cesariana associou-se a maior risco de asma em crianças com história familiar de atopia OR:2.62; IC95% (1.38-5.00) e nenhuma as-

sociação em crianças sem história familiar de atopia OR:1.16; IC95% (0.64-2.11).

Park et al.,<sup>(22)</sup> avaliaram 279 crianças da Coreia em um estudo retrospectivo para associação entre cesariana, asma, rinite alérgica e dermatite atópica. O diagnóstico de asma foi realizado por dispnéia recorrente nos últimos 12 meses e diagnóstico médico. Atopia foi avaliada por prick teste e dosagem sérica IGE para aeroalérgenos. Cesariana não esteve associada à asma OR:0.76; IC95% (0.37-1.67), rinite alérgica OR:1.14; IC95% (0.61-2.10) e dermatite atópica OR:1.01; IC95% (0.59-1.71).

Roduit et al.,<sup>(10)</sup> avaliaram se crianças nascidas de cesariana tiveram mais risco de desenvolver asma e sensibilização atópica na idade de 8 anos em uma coorte prospectiva. Os critérios utilizados para definição de asma foram dispnéia e prescrição de esteróides e IGE para aeroalérgenos e alimentos. A prevalência de asma estimada foi 12,4%. Cesariana foi associada com risco de asma OR:1.79; IC95% (1.27-2.51). O risco foi maior quando dois parentes tinham asma OR: 2.91; IC95% (1.20-7.05). A associação entre cesariana e atopia foi significativa somente em crianças de parentes não alérgicos.

Chen et al.,<sup>(1)</sup> avaliaram crianças de 12 a 14 anos de idade em um estudo de caso-controle a respeito de associação entre cesariana e asma alguma vez na vida, asma precoce e asma tardia. Cesariana não esteve associado à asma alguma vez na vida OR:1.13; IC95% (0.70-1.83); asma precoce OR:0.76; IC95% (0.37-1.57) ou asma tardia OR:1.63; IC95% (0.81-3.28).

Van Beijsterveldt, Boomsma<sup>(23)</sup> avaliaram 6330 crianças de uma coorte com dados obtidos da mãe na idade de 1 ano, 2 anos e 5 anos. Cesariana foi fator de risco para asma em crianças a termo OR:1.59; IC95% (1.23-2.06), não sendo observada diferença entre as crianças nascidas de cesariana e vaginal antes da idade de 37 semanas.

Calvani et al.,<sup>(24)</sup> avaliaram em um estudo de caso controle 1044 crianças, com e sem asma e fatores relacionados à gestação incluindo o tipo de parto e realização de prick teste para 10 alérgenos. Cesariana não esteve associada à asma OR:0.78; IC95% (0.57-1.06).

Mallen et al.,<sup>(25)</sup> utilizando estudo de registros de base populacional avaliaram condições de nascimento e asma, rinite, eczema e febre do feno em 567 adultos. Cesariana não esteve associada à asma OR:1.71; IC95% (0.76-6.84), rinite, eczema ou febre do feno.

Vonk et al.,<sup>(26)</sup> avaliaram 597 adultos para hiperreatividade brônquica, asma e atopia após acompanhamento de 20 anos utilizando dados de nascimento sobre o parto. Cesariana não foi fator de risco para asma OR:1.77; IC 95% (0.98-3.51).

Negele et al.,<sup>(27)</sup> avaliaram 2.500 crianças em um estudo de coorte a respeito de dados de nascimento e os sintomas de asma, rinoconjuntivite e o diagnóstico médico foram obtidos através de questionários aplicados quando as crianças tinham 6, 12, 18 e 24 meses de vida. Cesariana esteve associado a um episódio de dispnéia OR:1.31; IC95% (1.02-1.68) e dispnéia recorrente OR:1.41; IC95 (1.02-1.96) e alérgeno alimentar OR:1.64; IC95% (1.03-2.63). Cesariana não foi associada à rinoconjuntivite e dermatite atópica.

Salam et al.,<sup>(28)</sup> avaliaram uma coorte de 3.464 crianças nascidas de  $\geq 37$  semanas de gestação e peso de nascimento  $\geq 2.500$ kg e aplicado questionário estruturado para asma. Ce-

Brandão HV, Cruz CM

sariana representou fator de risco para asma OR:1.33; IC95% (1.01-1.75) e alergia OR:1.26; IC95% (1.03-1.53).

Junh et al.,<sup>(29)</sup> avaliaram uma coorte de 3.933 crianças durante 4 anos. O critério para asma foi diagnóstico médico. Cesariana não foi associada a asma OR:0.93; IC95% (1.01-3.28) e sibilância OR:0.93; IC95% (0.7-1.3).

Bernsen et al.,<sup>(30)</sup> avaliaram 1.797 crianças de uma coorte retrospectiva através de registros de dados de nascimento sobre complicações obstétricas e dados de nascimento e asma, eczema e alergia aos seis anos de idade. Cesariana não foi risco para asma OR: 1.03; IC95% (0.51-2.08).

Gessner e Chimonas<sup>(31)</sup> avaliaram 37.349 crianças de 5-9 anos de uma coorte retrospectiva por relatos de nascimento. Asma foi confirmada pela classificação de CID. Cesariana representou fator de risco para asma ou hospitalizações para asma OR:1.4; IC95% (1.08-2.2).

Bager et al.,<sup>(9)</sup> avaliaram 9.722 mulheres de uma coorte na Dinamarca para tipo de parto, idade gestacional, peso e altura ao nascer, asma e rinite obtidos pelo sistema de registro local. Cesariana se associou a asma OR:1.33; IC95% (1.2-1.74) mas não a rinite alérgica OR:1.16; IC95% (0.90-1.49).

Kurukulaaratchy et al.,<sup>(32)</sup> avaliaram 1.466 crianças de uma coorte de nascidos até a idade de 10 anos. Dados de exposição e nascimento foram obtidos de registro de hospital. As crianças foram vistas na idade de 1,2,4 e 10 anos. Dispnéia persistente foi definida como acima de 4 anos e presente até os 10 anos. Cesariana foi fator de risco para dispnéia persistente OR:1.82; IC95% (1.1-3.28).

Hagendorens et al.,<sup>(33)</sup> avaliaram 810 crianças de uma coorte prospectiva para fatores perinatais, asma e alergia durante o primeiro ano. IGE total e específica foram avaliadas nas crianças e pais. Sensibilização materna predispôs a dermatite atópica enquanto exposição pós natal a gatos teve efeito protetor. Cesariana não foi associado à asma OR: 1.31; IC95% (0.80-2.13).

Xu et al.,<sup>(34)</sup> avaliaram 1.953 adultos na idade de 31 anos, sendo coletadas informações sobre o parto, diagnóstico médico de asma e teste alérgico. Cesariana foi associada à asma OR:3.23; IC95% (1.53-6.8) e não foi verificada associação com eczema, atopia e febre do feno.

Nathan et al.,<sup>(35)</sup> avaliaram 156 crianças em estudo de caso controle na idade de 3-15 anos. Setenta e oito crianças com diagnóstico de asma e 78 controles foram avaliadas para cesariana. Não houve associação entre cesariana e asma OR:1.21; IC95% (0.6-2.41).

Rusconi et al.,<sup>(36)</sup> realizaram estudo de corte transversal em 15.609 crianças com diagnóstico de asma abaixo de cinco anos de idade. Cesariana foi associada à asma e atopia. A associação foi de maior magnitude em crianças de parentes não atópicos. As variáveis perinatais, idade gestacional e baixo peso ao nascer tiveram baixa frequência em crianças nascidas de cesariana.

Montgomery et al.,<sup>(37)</sup> avaliaram 5.519 adultos para associação entre cesariana, febre do feno e rinite, ajustando para aleitamento materno no primeiro dia de vida. Cesariana esteve associada à rinite.

Xu et al.,<sup>(38)</sup> avaliaram 8.088 crianças em uma coorte prospectiva em estudo sobre complicações na gravidez e risco de asma. Cesariana esteve associado à asma aos 7 anos de idade.

Annesi-Maesano et al.,<sup>(39)</sup> estudaram 4.065 crianças e adolescentes em estudo de coorte prospectiva para avaliação se com-

plicações em útero precede a asma, ajustando para as variáveis confundidoras perinatais. Cesariana de emergência esteve associada à asma e a asma esteve associada ao baixo peso ao nascer.

Outros estudos encontraram associação entre asma e parto cesáreo em crianças<sup>(40,41)</sup>.

## DISCUSSÃO

Cesariana esteve associada à asma em maior parte dos estudos. A associação entre cesariana e asma tem sido explicada pela hipótese da higiene. A colonização inicial da microbiota intestinal nas crianças nascidas por cesariana com *clostridium difficile* está associada a risco de asma, enquanto a colonização por bifidobactérias e bacteróides presentes na flora intestinal das crianças nascidas de parto vaginal estão associadas a um decréscimo do risco de doenças atópicas.<sup>(7,40)</sup> A hipótese EPIC (em inglês: *Epigenetic Impact of Childbirth*) tem sido também proposta para explicar a associação entre cesariana e asma. Esta sugere que o genoma do feto sofra remodelação na arquitetura da cromatina e metilação do DNA durante o período intra parto e ocasione maior susceptibilidade às doenças. As crianças nascidas de cesariana têm maior metilação do DNA do que as crianças nascidas de parto vaginal.<sup>(41)</sup> A terceira hipótese para explicar a associação entre cesariana e asma é a menor taxa de início e duração da amamentação exclusiva nas crianças nascidas de cesariana, o leite materno teria efeito protetor para asma pela presença de imunomoduladores, baixa proporção de IL10 e maior quantidade de IL13 e gama interferon.<sup>(42,43)</sup>

Estudos demonstram maior risco de asma em crianças nascidas de cesariana de emergência comparada a cesariana eletiva<sup>(9,11)</sup>, outros estudos<sup>(12,44,45)</sup> com e sem associação positiva entre cesariana e asma encontraram diferença no efeito entre cesárea eletiva e de emergência, sendo que cesariana de emergência também esteve associada a crianças prematuras e de baixo peso ao nascer. Estudos<sup>(45,46)</sup> demonstram que cesárea eletiva está associada à maior risco de hospitalizações por asma. Estudos de emergência encontraram associação entre cesariana e asma.<sup>(4,47)</sup> A diferença entre risco de asma em crianças nascidas de cesariana de emergência comparada com aquelas nascidas de cesariana eletiva, não pode ser explicada pela exposição à microflora vaginal ou alterações epigenéticas. Eventos associados à cesariana como a taquipneia transitória do recém-nascido (RN) e síndrome de angústia respiratória aguda, também se encontram associadas à maior de risco para asma<sup>(45)</sup>.

O baixo peso ao nascer é considerado uma importante variável confundidora e pode estar associada à asma e/ou a cesariana. Estudos analisaram esta variável em sua prevalência e também em suas possíveis associações à asma ou cesariana. Almqvist et al.,<sup>(11)</sup> encontraram maior frequência de baixo peso em crianças nascidas de cesariana. Estudos<sup>(39,48)</sup> encontraram associação entre asma e baixo peso ao nascer, porém outros<sup>(1,39,49)</sup> não encontraram associação entre baixo peso e asma. Van Beijsterveldt, Boomsma<sup>(23)</sup> encontraram maior prevalência de baixo peso ao nascer em crianças nascidas de parto vaginal. Nafstad et al.,<sup>(17)</sup> encontram cesariana como risco para baixo peso ao nascer. Metsälä et al.,<sup>(19)</sup> estudando os fatores de risco para a asma, cesariana foi fator de risco, enquanto que baixo peso ao nascer e baixa idade gestacional não estiveram associadas à asma, após ajuste para outras variáveis perinatais.

Atopia foi avaliada por vários estudos<sup>(8,10,13,15,16,21,22,28,34)</sup> através de história familiar e pela realização de testes alérgicos, *prick* teste e ou dosagem de IGE sérica específica para aeroalérgenos e alérgenos alimentares. Dentre os estudos que avaliaram cesariana e atopia, três<sup>(10,16,21)</sup> encontraram associação entre cesariana e asma em crianças nascidas de mães atópicas e em três<sup>(10,18,22)</sup> outros estudos a associação entre cesariana e asma foi entre crianças de mães não atópicas. Autores<sup>(8,10,13,21,27,28,49)</sup> encontraram associação entre cesariana e atopia, sendo em dois estudos a associação foi com alérgenos alimentares,<sup>(27,39)</sup> outros estudos não encontraram associação entre cesariana e atopia.<sup>(13,15,38)</sup>

Dentre os estudos que avaliaram rinite alérgica, seis não encontraram associação entre cesariana e rinite, sendo que em três estudos o diagnóstico de rinite foi realizado em crianças abaixo de 5 anos.<sup>(14,17,27)</sup> Cesariana foi associada à rinite ou febre do feno.<sup>(8,15,22,28)</sup> As amostras desses estudos não foram selecionadas para história familiar de atopia, exceto o estudo de Pistiner et al.<sup>(8)</sup>

A associação entre cesariana e asma ou rinite entre crianças de mães não atópicas, são favoráveis a hipótese de cesariana não ser um fator de risco importante em crianças com predisposição genética a atopia. Estudo de metanálise<sup>(47)</sup> encontrou associação positiva entre cesariana e atopia, a proporção de casos atribuídos a cesariana foi de 1% a 4%, sugerindo que o aumento nas taxas de cesariana nas últimas décadas pode ter contribuído para aumento na prevalência de doenças alérgicas.

O aleitamento materno exclusivo nos primeiros 4-6 meses de vida está associado à menor risco de asma, efeito este atribuído, a presença de imunomoduladores presentes no leite materno induzindo a resposta TH1 para bactérias<sup>(50,51)</sup>. As crianças nascidas de cesariana iniciam mais tardiamente a amamentação e o tempo de permanência da amamentação exclusiva é menor portanto, apresentariam maior risco de asma. Em estudos que ajustaram para o tempo de aleitamento materno, a associação entre cesariana e asma permaneceu positiva<sup>(15,16,28)</sup>.

A idade gestacional é uma variável confundidora importante a ser considerada na associação entre cesariana e asma. Crianças prematuras têm maior risco de asma comparada a crianças nascidas a termo. A frequência de idade gestacional < 37 semanas foi avaliada em vários estudos em crianças nascidas de cesariana e parto vaginal. Alguns destes estudos<sup>(10,11,18)</sup> verificaram a relação entre prematuridade e risco de asma, enquanto outros<sup>(19,31,39)</sup> avaliaram a associação entre cesariana, asma e idade gestacional. A associação entre prematuridade, cesariana e asma foi verificada em dois estudos<sup>(23,48)</sup>. Crianças nascidas de baixa idade gestacional apresentam desconforto respiratório precoce e maior risco de infecção respiratória e asma<sup>(52)</sup>.

Fumo materno na gestação ou ambiental é fator de risco para o desenvolvimento de asma. A exposição ao fumo está associada à asma, ao baixo peso ao nascer e à prematuridade<sup>(53)</sup>. O fumo materno e ambiental foi avaliado como variável confundidora na associação entre cesariana e asma<sup>(14-16,28)</sup>, e mesmo após ajuste, a associação entre cesariana, asma e rinite permaneceu positiva.

## CONCLUSÃO

A cesariana esteve associada à asma e atopia na maioria dos estudos. A baixa idade gestacional, fumo na gestação, amamen-

tação exclusiva e baixo peso ao nascer são fatores de riscos associados à cesariana e asma e não foram avaliados conjuntamente como variáveis confundidoras em estudos onde a associação entre cesariana e asma foi positiva, permanecendo controversa a associação entre cesariana, asma e rinite.

## REFERÊNCIAS

- Chen YC, Tsai CH, Lee Y. Gestational medication use, birth conditions, and early postnatal exposures for childhood asthma. *Clin Dev Immunol*. 2012;12:913426.
- Mayor S. 23% of babies in England are delivery by cesarean section. *BMJ*. 2005;330(7495):806.
- Villar J, Valladares E, Wojdyla D, Zavaleta N, Carroli G, Velazco A, Shah A, Campodónico L, Bataglia V, Faundes A, Langer A, Narváez A, Donner A, Romero M, Reynoso S, de Pádua KS, Giordano D, Kublickas M, Acosta A; WHO 2005 global survey on maternal and perinatal health research group. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet*. 2006;367(9525):1819-29. Erratum in: *Lancet*. 2006;368(9535):580. Comment in: *Lancet*. 2006;367(9525):1796-7.
- Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shieds MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(4):629-33.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMI*. 1989;299(6710):1259-60.
- Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants Born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after caesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(1):19-25.
- Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut*. 2004;53(9):1388-9.
- Pistiner M, Gold DR, Abdulkerim H, Hoffman E, Celedón JC. Birth by cesarean section, allergic rhinitis and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):274-9.
- Bager P, Melbye M, Rortgaard K, Benn CS, Westergaard T. Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):51-6.
- Roduit C, Scholtens S, Jongste JC, Wijga AH, Gerritsen J, Postman DS, et al. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax*. 2009;64(2):107-13.
- Almqvist C, Cnattingius S, Lichtenstein P, Lundholm C. The impact of birth mode of delivery on childhood asthma and allergic diseases-a sibling study. *Clinical Exp Allergy*. 2012;42(9):1369-76.
- Tollanes MC, Moster D, Daltveit AK, Irgens LM. Cesarean section and risk and severe childhood asthma: a population based cohort study. *J Pediatr*. 2008;153(1):112-116. Comment on: *J Pediatr*. 2009;154(1):154.
- Kero J, Gessler M, Gronlund MM. Mode of delivery and asthma-is there a connection? *Pediatr Res*. 2002;52(1):6-11.
- McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Mode of delivery and risk of developing allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(5):800-2.
- Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Volmmer WM, O'Connor EA, Frazier EA, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(11):1466-72.
- Maitra A, Sherriff A, Northstone K, Strachan D, Henderson U. Mode of delivery is not associated whaberg ith asthma or atopy in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(9):1349-55.
- Nafstad P, Magnus P, Jaakkolte JJ. Risk of childhood asthma and

- allergic rhinitis in relation to pregnancy complications. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(5):867-73.
18. Magnus MC, Haberg SE, Stigum H. Delivery by Cesarean Section and Early Childhood Respiratory Symptoms and Disorders. *Am J Epidemiol.* 2011;174(11):1275-85.
  19. Metsälä J, Kilkkinen A, Kaila M, Tapanainen, Klaukka T, Gissler M, et al. Perinatal factors and risk of asthma in childhood-A population based register study in Finland. *Am J Epidemiol.* 2008; 168(2):170-8.
  20. Menezes AM, Hallal PC, Matijasevich AM, Barros AJ, Horta BL, Araujo CL, et al. Cesarean sections and risk of wheezing in childhood and adolescence: data from two birth cohort studies in Brazil. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(2):218-23.
  21. Kolokotroni O, Middleton, Gavatha M, Lamnisos D, Priftis K, Yallourou P. Asthma and atopy in children born by caesarean section: effect modification by family history of allergies-a population based cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2012;12:179.
  22. Park YH, Kim KW, Choi BS. Relationship between mode of delivery in childbirth and prevalence of allergic diseases in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2(1):28-33.
  23. Van Beijsterveldt TC, Boomsma DI. Asthma and mode of birth delivery:a study in 5-year-old dutch twins. *Twin Res Hum Genet.* 2008;11(2):156-60.
  24. Calvani M, Alessandri C, Sopo SM, Panetta V, Tripodi S, Torre A, Pingitore G, Frediani T, Volterrani A; Lazio Association of Pediatric Allergology (APAL) Study Group. Infections and uterus related complications during pregnancy and development of atopic and non atopic asthma in children. *Allergy.* 2004;59(1):99-106.
  25. Mallen CD, Mottran S, Winne-jones G, Thomas E. Birth related exposure and asthma and allergy in adulthood. *J Asthma.* 2008; 45(4):309-12.
  26. Vonk JM, Boezen HM, Postma DS, Schouten JB, Van Aalderen WM, Boersma ER. Perinatal risk factors for bronchial hyperresponsiveness and atopy after a follow-up of 20 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):270-6.
  27. Negele K, Heinrich J, Borte M, Von Berg A, Schaa B, Lehmann I, Wichmann HE, Olte G; LISA Study Group. Mode of delivery and development atopic disease during the first of 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(1):48-54.
  28. Salam MT, Margolis HG, McConnell R, Mcgregory JA, Avol EL, Gilliland FD. Mode of delivery is associated with asthma and allergy occurrences in children. *Ann Epidemiol.* 2006;16(5):341-6.
  29. Juhn YL, Weaver A, Katusic S, Yunginger J. Mode of delivery at birth and development of asthma. A population based cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):510-6.
  30. Bernsen RM, de Jongste JC, Koes BW, Aardoom HA, Van der Wouden JC. Perinatal characteristics and obstetric complications as risk factors for asthma, allergy and eczema at the age 6 years. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(9):1135-40.
  31. Gessner BD, Chimonas MA. Astham is associated with preterm birth but not small for gestational age status among a population based cohort of Medicaid-enrolled children < 10 years of age. *Thorax.* 2007;62(3):231-6.
  32. Kurukulaaratchy RJ, Waterhouse L, Mattheews SM, Arshad SH. Are influences during pregnancy associated with wheezing phenotypes during the first decade of life? *Acta Paediatr.* 2005; 94(5):553-8.
  33. Hagedorens MM, Bridts CH, Lauwers K, van Nuijs S, Ebo DG, Vellinga A, et al. Perinatal risk factors for sensitization atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (PIPO study). *Clin Exp Allergy.* 2005;35(6):733-40.
  34. Xu B, Pekkanen J, Hartikainen AL, Jarvelin MR. Cesarean section and risk asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(4):732-3.
  35. Nathan AM, Bryne J, Knalid F, Arumugan K. Cesarean section and asthma in Malasian children: a case-control study. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30(3):204-8.
  36. Rusconi F, Galassi C, Forastiere F, Bellasio M, De Sario M, Ciccone G, et al. Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(1):16-21.
  37. Montgomery SM, Wakefield AJ, Morris DL, Pounder RE, Murch SH. The initial care of newborn infants and subsequent hay fever. *Allergy.* 2000;55(10):916-22. Comment in: *Allergy.* 2000; 55(10):903-4.
  38. Xu B, Pekkanen J, Jarvelin MR. Obstetric complication and asthma and childhood. *J Asthma.* 2000;37(7):589-94.
  39. Annesi-Maesano I, Moreau D, Strachan D. In utero and perinatal complications preceding asthma. *Allergy.* 2001;56(6):491-7.
  40. Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Reijmerink NE, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(5):948-55. Comment in: *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):584-5; author reply 585-6.
  41. Dahlen HG, Kennedy HP, Anderson CM, Bell AF, Clark A, Foureur M, et al. The EPIIC hypothesis: Intrapartum effects on the neonatal epigenome and consequent health outcomes. *Med Hypotheses.* 2013;80(5):656-62.
  42. Chien LY, Tai CJ. Effect of delivery method and timing of breastfeeding initiation on breastfeeding outcome in Taiwan. *Birth.* 2007;34(2):123-30.
  43. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt RW, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shishko G, Collet JP, Martin RM, Davey Smith G, Gillman MW, Chalmers B, Hodnett E, Shapiro S; PROBIT Study Group. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(6):1717-21. Comment in: *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(6):1964-5; author reply 1965-6; *Am J Clin Nutr.* 2009;89(2): 653-5; author reply 655.
  44. Werner A, Ramlau Hansen AL, Jeppesen SK, Thulstrup AM, Olsen J. Cesarean delivery and risk of asthma and allergy in adulthood. *Acta Paediatr.* 2007;96(4):595-6.
  45. Smith GC, Wood AM, White IR, Pell JP, Cameron AD, Dobbie R. Neonatal respiratory morbidity at term and the risk of childhood asthma. *Arch Dis Child* 2004; 89:956-60.
  46. Hakansson S, K Kallen. Cesarean section increases the risk of hospital care childhood for asthma and gastroenteritis. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(6):757-64.
  47. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(4):634-42.
  48. Olliveti JF, Kercksmar CM, Redline S. Pre-and perinatal risk factors for asthma in inner city African-American children. *Am J Epidemiol.* 1996;143(6):570-7.
  49. Keski-Nisula L, Karvonen A, Pfefferle PI, Renz H, Buchele G, Pekkanen J. Birth related factors and doctor-diagnosed wheezing and allergic sensitization in early childhood. *Allergy.* 2010;65(9): 1116-25.
  50. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6): 1238-48. Comment in: *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2): 471-2; author reply 472-3.
  51. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr.* 2001;139(2):261-6
  52. Levine FM, Ghai V, Barton JJ, Stom CM. Mode of delivery and risk of diseases respiratory of newborns. *Obstetr Gynecol.* 2001; 97(3):439-42.
  53. Joad JP. Smoking and pediatric respiratory health. *Clin Chest Med.* 2000;21(1):37-46.

## 4 MÉTODOS

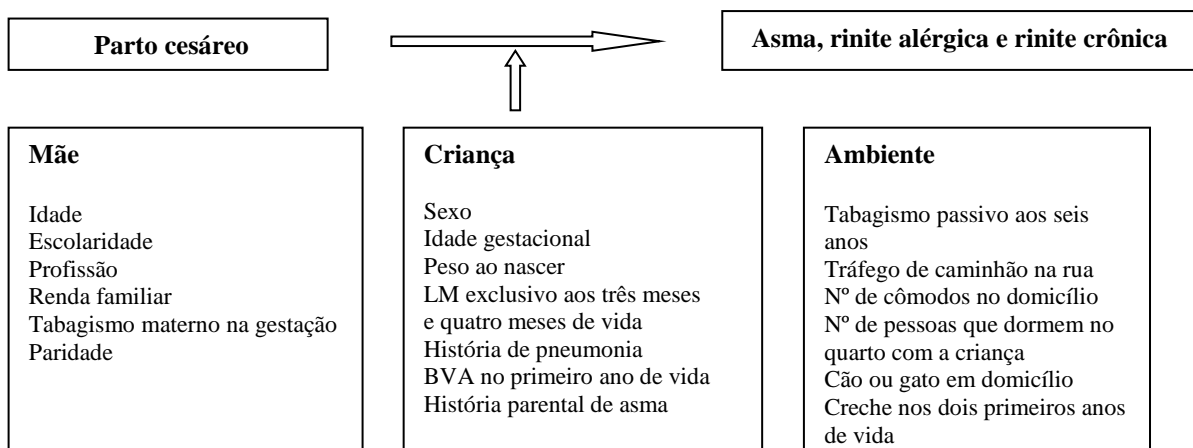
A metodologia comum aos diversos artigos científicos será apresentada de forma descritiva e os métodos específicos de cada artigo serão descritos de acordo com os objetivos do estudo.

### 4.1 Delineamento, amostra, local do estudo, critérios de inclusão e exclusão

#### 4.1.1 Delineamento

Foi realizado um estudo de corte transversal aninhado a uma coorte de nascidos vivos em todas as maternidades públicas e privadas de Feira de Santana-Bahia, no período de abril de 2011 a março de 2012. A variável preditora foi parto cesáreo (eletivo e de emergência). As variáveis de desfecho foram: asma, rinite alérgica e rinite crônica. As covariáveis maternas foram: idade no parto (<20 anos;  $\geq 20$ anos), escolaridade (<8 anos;  $\geq 8$  anos), profissão (doméstica; outra), renda familiar (<2 salários mínimos;  $\geq 2$  salários mínimos), tabagismo materno na gestação (sim; não), paridade (primípara; múltípara), asma nos pais (sim; não). As covariáveis das crianças foram: sexo (masculino; feminino), idade gestacional (<37 semanas;  $\geq 37$  semanas), peso ao nascer (<2.500gr;  $\geq 2.500$ gr), leite materno exclusivo (LM) aos três meses (sim;não), LM exclusivo aos quatro meses (sim;não), pneumonia alguma vez (sim;não), bronquiolite viral aguda (BVA) no primeiro ano de vida (sim;não). As covariáveis ambientais foram: número de cômodos nos domicílios (<5;  $\geq 5$ ), tráfego de caminhão na rua de domicílio (sim; não), número de pessoas que dormem no quarto com a criança (< 4 pessoas;  $\geq 4$  pessoas), cão ou gato em casa (sim; não), creche nos dois primeiros anos de vida (sim;não), tabagismo passivo aos seis anos de idade da criança (sim;não).

**Figura 1- Modelo analítico do estudo**



#### 4.1.2 Local do estudo

O estudo foi realizado em Feira de Santana, segunda maior cidade do Estado da Bahia, localizada a 108 km de Salvador, capital do estado. A sua população estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2015, foi de 617.528 habitantes e a população de crianças na faixa etária de 2 a 9 anos de 44.522 habitantes. A cidade é constituída por 44 bairros com densidade demográfica de 416,03hab/km,<sup>2</sup> o Índice de Desenvolvimento Humano (IDM) de 0,712 e o Índice de Desigualdade de Distribuição de Renda (Índice de Gini) de 0,49. O clima é quente e úmido com temperatura média anual de 24°C e umidade relativa do ar de 70%, predominando durante todo o ano, os ventos alísios de Leste e Sudeste.<sup>22</sup>

Feira de Santana dispõe de um anel viário denominado anel de contorno, localizado dentro da cidade, e representa o maior entroncamento rodoviário do Norte-Nordeste do país, interligando a BR 101, BR 116 e BR 324 (rodovias federais) e a BA 052. A frota de veículos cadastrados no Departamento de Trânsito (DETRAN), na cidade de Feira de Santana, no ano de 2011, foi de 237.259, compostas por: automóveis: 107.100; camionetas: 22.746; caminhões: 11.276; ônibus: 1.387; micro-ônibus: 1.284; motos: 69.195; outros: 24.271, e adicionados a eles, os veículos de carga que provêm de outros estados e trafegam diariamente pelo anel de contorno para seguir as rodovias. A cidade abriga o Centro Industrial do Subaé (CIS), composto por 129 indústrias cadastradas, sendo 73 localizadas nos bairros do Tomba e CIS e, 52 indústrias localizadas às margens da BR-324.<sup>22</sup>

#### 4.1.3 Amostra

A amostra do atual estudo foi proveniente da coorte de nascidos vivos, em Feira de Santana, constituída em 2004. O cálculo amostral para estimar a associação entre tipo de parto, asma e rinite alérgica foi realizado pelo Programa OpenEpi (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, version 2.3.1)<sup>23</sup> adotando os seguintes parâmetros: intervalo de confiança de 95%, poder estatístico de 80%, significância estatística  $\alpha=0.05$ , estimativa de risco de OR igual a 2 para a associação de parto cesáreo e asma, considerando uma diferença de prevalência de 7,9%. O tamanho da amostra encontrado foi de 582 crianças,

entretanto, para ampliar o poder do estudo e pela possibilidade de perdas, foram incluídas, na pesquisa, todas as crianças em acompanhamento na coorte aos seis anos de idade (n=684).

#### 4.1.4 Critérios de inclusão

Mães e filhos residentes em Feira de Santana.

Mães de recém-nascidos que não tiveram complicações perinatais.

Recém-nascidos que não foram internados no berçário por período maior que 24horas.

Mães que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### 4.1.5 Critérios de exclusão

Mães que apresentaram situação judicial com separação dos seus filhos (doação do filho, presidiária).

Mudança de endereço das mães ou óbito das crianças

## 4.2 Questionários, definições, digitação e validação dos dados

### 4.2.1 Questionários

Foi utilizado o questionário do estudo ISAAC Fase III para identificação de asma, rinite alérgica e exposição a fatores ambientais. O estudo ISAAC padronizou um questionário como instrumento de pesquisa para verificar e acompanhar a tendência na prevalência e gravidade de asma, rinite alérgica e eczema atópico em crianças de diferentes países. O questionário do estudo ISAAC foi validado no Brasil. No atual estudo, o questionário foi respondido pelas mães quando a criança tinha seis anos de idade, em visita domiciliar por aplicadores treinados.<sup>24-26</sup>

As questões referentes a idade no parto, escolaridade, renda familiar, tabagismo materno na gestação, paridade, tabagismo passivo aos seis anos de idade da criança, sexo, história parental de asma, idade gestacional, peso ao nascer, LM exclusivo aos três e quatro meses, frequência em creche nos dois primeiros anos de vida, pneumonia alguma vez, cão ou gato em casa, número de pessoas que dormem no quarto com a criança, número de cômodos no domicílio, BVA no primeiro ano de vida, tipo de parto e tráfego de caminhão na rua de

domicílio foram obtidas do banco de dados da coorte e as informações coletadas nas primeiras 24 a 72 horas depois do parto, na maternidade, confirmadas pelo prontuário médico e durante o acompanhamento das crianças na coorte em visita domiciliar programadas por aplicadores treinados.

#### 4.2.2 Definições

Asma ativa foi definida como presença de sintomas de sibilância ou chiado no peito nos últimos 12 meses; asma grave foi definida como presença de sintomas de sibilância acompanhados de dispneia que impedisse a criança de falar duas ou mais palavras entre uma respiração e outra; rinite alérgica foi definida como sintomas de coriza, espirros, obstrução nasal e prurido acompanhados de prurido ocular e lacrimejamento; rinite crônica foi definida como presença de sintomas de coriza, espirros, prurido e obstrução nasal nos últimos 12 meses sem estar gripado ou resfriado;<sup>24</sup>

#### 4.2.3 Digitação e validação dos dados

Os dados foram duplamente digitados em bancos de dados por digitadores diferentes e feitos validação e controle de qualidade dos dados adquiridos. As variáveis de interesse do estudo foram separadas para constituir o banco de dados do atual estudo.

### 4.3 Análise estatística

Estatística descritiva foi utilizada para cálculo de frequência de variáveis categóricas e medidas de tendência central e de dispersão das variáveis quantitativas. O teste t de Student foi realizado para comparar médias entre os grupos. O teste do *chi square* foi realizado para comparar proporções e análise de regressão logística multivariada utilizada para ajuste de potenciais variáveis confundidoras e identificação de preditores independentes dos desfechos. O teste de Hosmer e Lemeshow foi utilizado para determinar a bondade do ajuste.

A verificação do efeito modificador da história parental de asma na associação entre parto cesáreo, rinite alérgica e crônica foi realizada introduzindo o termo de interação entre história parental e parto cesáreo na análise regressão logística multivariada. Uma vez detectada a presença de interação ( $p < 0,05$ ), a amostra foi estratificada em dois grupos: com e sem história parental de asma.



As análises estatísticas foram realizadas através dos softwares SPSS (*Statistical Package of Social Sciences, versão 14,0*); adotando um erro tipo  $\alpha = 0,05$  para todas as análises estatísticas.

#### **4.4 Aspectos éticos**

Neste estudo, foram estabelecidos critérios éticos fundamentados na resolução 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, editada pelo Ministério da Saúde que direciona todos os experimentos que envolvem seres humanos e com aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana-CAAE 04775012.8.0000.0053 de 29/10/2012 e Protocolo nº 077/2006. (Anexo 1). A autorização para utilização do banco de dados da coorte foi fornecida pela coordenadora da pesquisa.

#### **4.5 A coorte**

A coorte de nascidos vivos pertence à linha de pesquisa “Aleitamento materno, nutrição e saúde da criança” que engloba dois projetos. Iniciada em 2004, com a admissão de mulheres e crianças nas primeiras 72 horas depois do parto, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foi aplicado um questionário na maternidade e dado seguimento em visitas domiciliares, mensais, nos primeiros seis meses de vida do lactente, correspondendo à primeira etapa da linha de pesquisa. O primeiro projeto foi intitulado “Incidência e fatores de risco para a mastite em lactentes atendidos em hospitais credenciados ou não como Amigos da Criança” e aprovado pelo CEP/UEFS- Protocolo 12/2003. O segundo projeto foi iniciado em 2006 e denominado “Efeitos do desmame sobre o hábito alimentar e crescimento infantil,” aprovado pelo CEP/UEFS-Protocolo 077/2006 e corresponde ao seguimento do binômio nas segunda, terceira e quarta etapas da linha de pesquisa. O subprojeto “Tipo de parto, asma e rinite alérgica” fez parte da quarta etapa (72m) e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com o parecer CAAE nº 04775012.8.000.0053.(Anexo1)

#### 4.5.1 Amostra da coorte

A amostra do projeto 1 foi composta por 1.309 (hum mil trezentos e nove) mães e respectivas crianças nascidas em todos os hospitais de Feira de Santana, perfazendo um total de 10 serviços de saúde (públicos e privados) que atenderam gestantes. Foi realizada uma amostragem de base populacional, do tipo consecutiva, com arrolamento de toda a população de mulheres que pariram no período de dois meses em cada instituição e que atenderam os critérios de inclusão, ou seja, a entrada dos hospitais na coorte foi realizada mediante amostragem no tempo, com sorteios de dois hospitais a cada dois meses (Quadro 1), com exceção do Hospital Inácia Pinto dos Santos e Materday que, por atenderem um maior número de mulheres, entraram isoladamente, quando sorteados. Desse modo, a entrada dos hospitais deu-se no período de doze meses. (Tabela 1). A estimativa de partos de nascidos vivos para a cidade de Feira de Santana, no ano 2004 foi de 11.500 partos (zona urbana, zona rural e distritos) (DATASUS, 2004). Estimou-se, assim, que no ano de 2004, ocorreriam em torno de 1.916 partos no município, no período de 60 dias. Para o ano de 2005, a estimativa de nascidos vivos foi de 11.871 (zona urbana, zona rural e distritos) (DATASUS, 2005) prevendo-se a ocorrência de 1.978 partos no período de dois meses. Calculou-se que, aproximadamente, 20% dessas mães residem na zona rural e nos distritos de Feira de Santana e, considerando que só seriam incluídas no estudo as mães residentes na zona urbana do município de Feira de Santana, estimou-se, então, que fariam parte da coorte em torno de 1.583 mães. Entretanto, foram subtraídos mais 10% (do total de 1.978) considerando que a cidade de Feira de Santana é o município polo da macrorregião Centro-Leste da Bahia, congregando mais cinco microrregiões (com suas sedes em Feira de Santana, Ipirá, Itaberaba, Seabra e Serrinha) que abrangem 19 municípios (Amélia Rodrigues, Antônio Cardoso, Cardeal, Conceição do Jacuípe, Coração de Maria, Ichú, Ipecaetá, Irará, Rafael Jambeiro, Riachão do Jacuípe, Santa Bárbara, Santanópolis, Santo Estevão, São Gonçalo dos Campos, Tanquinho, Teodoro Sampaio, Terra Nova, Serra Preta e Anguera). Por fim, estimou-se que fariam parte da coorte em torno de 1.385 mães. A amostra, portanto, constou de todas as mulheres atendidas nos dois meses consecutivos em todas as 10 maternidades do município, no período de março de 2004 a abril de 2005.

**Quadro 1- Programação de entrada dos hospitais de Feira de Santana na coorte**

	Ano 2004									Ano 2005		
	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar
Hospital UNIMED	X	X										
Hospital Dom Pedro de Alcantara	X	X										
Maternidade Stella Gomes			X	X								
Hospital EMEC			X	X								
Hospital Inácia Pinto dos Santos					X	X						
Hospital São Mateus							X	X				
Clínica Santa Cecília							X	X				
Casa de Saúde Santana									X	X		
Hospital Geral Cleriston Andrade									X	X		
Hospital Materday											X	X

Todas as crianças foram seguidas até a visita de 24 meses. Na visita de 72 meses de vida da criança, por questões operacionais, sobretudo limitação dos recursos financeiros das instituições de fomento e maior complexidade de questões com medidas antropométricas e níveis de pressão arterial de mães e crianças, foi necessário adequar a coleta de dados conforme recursos liberados pela instituição de fomento. Na quarta etapa, foram coletados somente dados do número suficiente para atender aos objetivos dos subprojetos referentes a essa etapa, ou seja, verificar se as crianças nascidas de parto cesáreo têm maior chance de desenvolver asma e rinite alérgica aos seis anos em uma coorte de nascidos em Feira de Santana; analisar a associação entre o estado nutricional (desnutrição e obesidade) e parto cesáreo, e verificar as características infantis, maternas e alimentares e a frequência do consumo de alimentos em crianças de Feira de Santana-BA correspondente ao outro subprojeto dessa etapa. Assim, a amostra para a quarta etapa foi novamente calculada com correção para uma população finita, levando-se em consideração a prevalência estimada de sobrepeso de 6,0% entre crianças menores de cinco anos para a região Nordeste (Brasil, 2008) e precisão em torno da prevalência do evento de 1,25%, um nível de confiança de 95% para uma população de 848 crianças em seguimento na coorte até os 36 meses de vida. Estimou-se que 526 crianças seriam suficientes. Somou-se a esse resultado uma previsão de perda de 30%, resultando no cálculo amostral final de 684 crianças, que foram elegíveis mediante sorteio (aleatório) dentre as 848 duplas de mãe e filho acompanhadas na coorte até a visita

anterior. A coleta de dados do estudo atual foi realizada em 684 duplas de mãe e filho em acompanhamento na coorte, no período de abril de 2011 a março de 2012.

## 5 RESULTADOS

As características demográficas, socioeconômicas, biológicas, assistenciais e a prevalência de asma, rinite alérgica e rinite crônica serão apresentadas de forma descritiva. Os resultados da associação entre parto cesáreo, asma e rinite alérgica e os fatores de risco para a asma serão apresentados em seguida, em forma de artigos: 1. Increased risk of allergic rhinitis among children delivered by cesarean section: sectional cross study nested in a birth cohort; 2. Fatores de risco socioeconômicos e ambientais associados à asma em crianças nascidas em maternidades públicas e privadas no Brasil; 3. Bronquiolite viral aguda e risco de asma em escolares: análise de corte transversal em uma coorte de recém-nascidos brasileiros.

### 5.1 Características demográficas e ambientais, socioeconômicas, biológicas e assistenciais

Participaram do estudo 672 crianças das 684 acompanhadas na coorte e 12 delas não foram incluídas por dificuldade de localização, devido à mudança de endereço. O número de crianças nascidas de parto cesáreo foi 325 (48,3%) e de parto vaginal de 347 (51,7%). A frequência de nascimentos foi maior em maternidades públicas 70,4% (473). Parto cesáreo teve elevada frequência em crianças nascidas em maternidades privadas, 77,4% (151) e públicas, 36,2% (171). A distribuição da frequência de parto cesáreo na cidade de Feira de Santana por bairro está demonstrada na Figura 2.

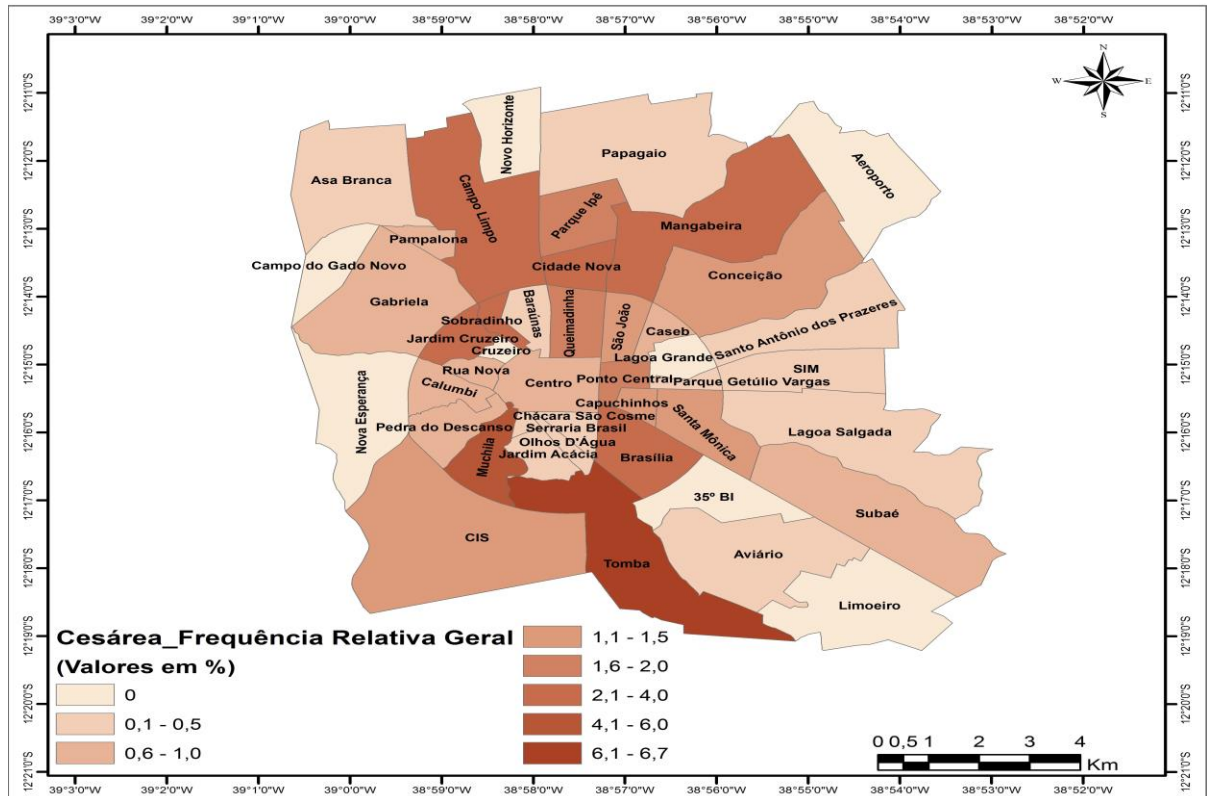
#### 5.1.1 Demográficas e ambientais

Feira de Santana, geograficamente, é dividida em cinco subdistritos (Mangabeira, Pampalona, Santana, Santo Antônio e Subaé) e por 44 bairros (IBGE).<sup>22</sup> No atual estudo, houve representação de crianças provenientes de 41 bairros. Os bairros que não tiveram representação de crianças foram Limoeiro, Nova Esperança e Aeroporto.

Os bairros com maior frequência de parto cesáreo e asma foram: Tomba, Muchila, Sobradinho e Jardim Cruzeiro. Os bairros que tiveram maior frequência de parto cesáreo e rinite alérgica foram: Tomba, Muchila, Mangabeira, Brasília e Campo Limpo. A distribuição dos bairros está representada nas Figuras 2, 3 e 4.

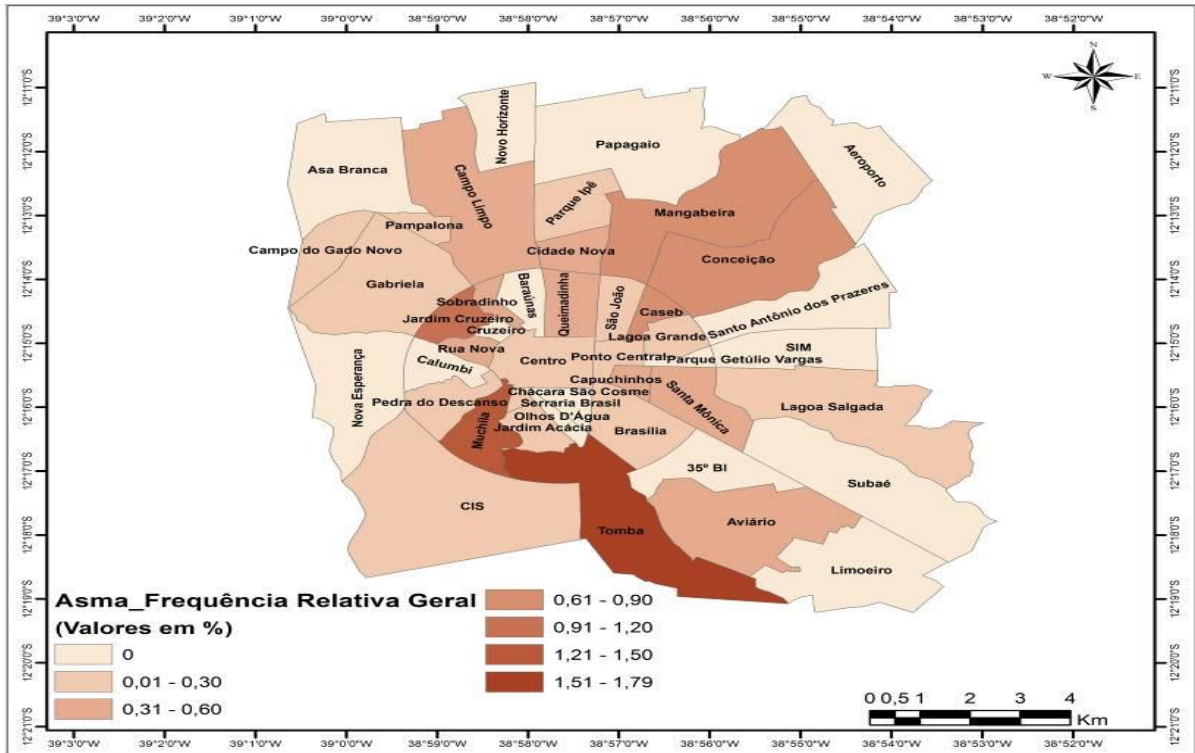
Os bairros que tiveram frequência maior de asma e rinite alérgica estão localizados ao entorno do anel de contorno e próximos ao Centro Industrial do Subaé (Figuras 2 e 3).

**Figura 2- Distribuição de frequência de parto cesáreo por bairro em Feira de Santana-BA**



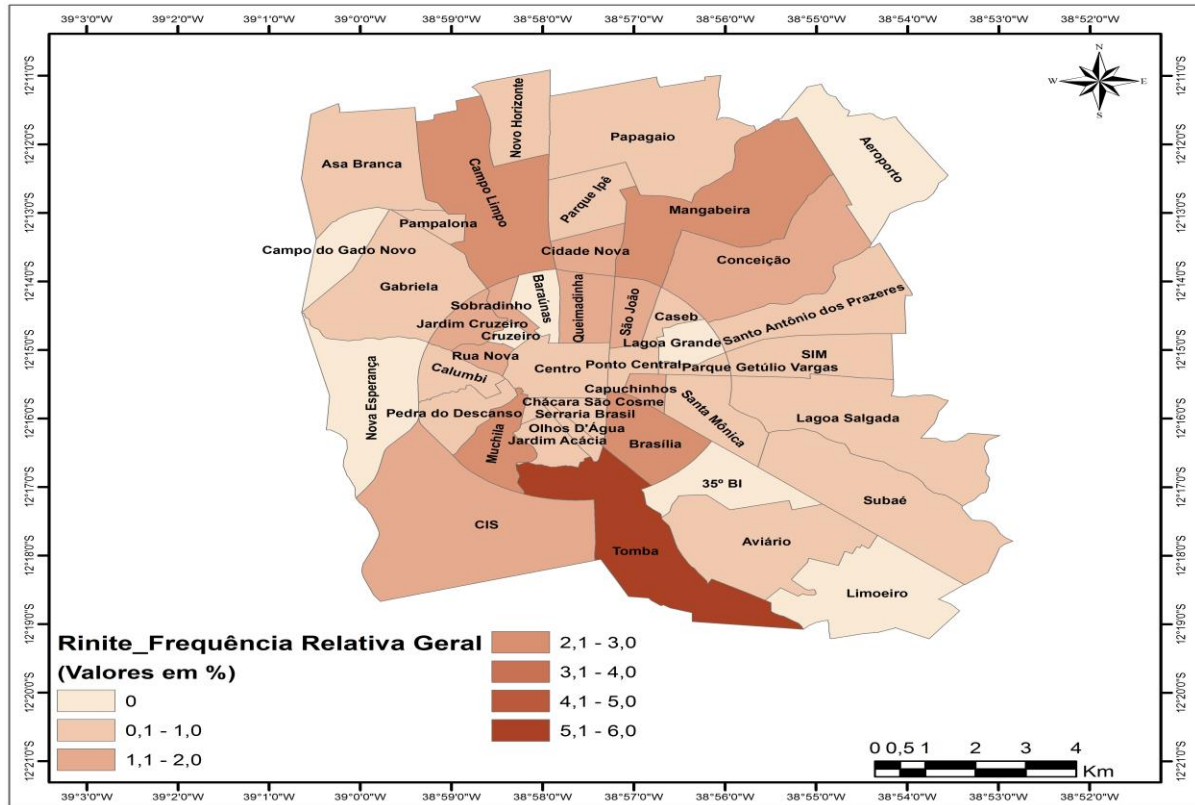
Fonte: A própria autora. Programa utilizado- ArcGis, versão 10.

**Figura 3- Distribuição de frequência de asma por bairro em Feira de Santana- BA**



Fonte: A própria autora. Programa utilizado- ArcGis, versão 10.

**Figura 4- Distribuição de frequência de rinite alérgica por bairro em Feira de Santana- BA**



Fonte: A própria autora. Programa utilizado -ArcGis, versão 10.

O tráfego de caminhão pelas ruas das residências das crianças ocorreu em 50,5% (341) da amostra, sendo que o tráfego de caminhão na rua, frequentemente durante o dia, ocorreu em 34,1% (229), e quase o dia todo, em 16,7% (112).

Residências com menor número de cômodos ocorreu em 80,4% (541) da amostra. O número menor de quatro pessoas que dormem com a criança foi de 95,4% (645) (Tabela 1).

A frequência de crianças que frequentaram creche nos dois primeiros anos de vida foi de 15,6% (105) e, maior, nas crianças nascidas de parto cesáreo (Tabela 1).

A frequência de convívio com cão em domicílio nos últimos 12 meses da aplicação do questionário do ISAAC foi de 34,9% (235), convívio com gato 18,3% (123), com cão e gato simultaneamente 9% (61) e com cão ou gato foi de 44,2% (297).

A frequência de mães que fumaram durante a gestação foi de 3% (20); a presença de tabagismo passivo na idade de seis anos da criança teve frequência elevada (Tabela 1).

### 5.1.2 Características socioeconômicas

Os fatores socioeconômicos avaliados foram representados pela renda familiar e escolaridade materna. A média de renda familiar foi de 2,23 salários mínimos com DP=  $\pm 1,98$  e a amostra foi estratificada em até dois salários mínimos e maior que dois salários mínimos.

A renda familiar de até dois salários mínimos ocorreu em 71% (477) da amostra. As crianças nascidas de parto cesáreo tiveram renda familiar menor comparadas às crianças nascidas de parto vaginal e a diferença foi estatisticamente significativa (Tabela 1).

Houve predomínio de mães com escolaridade maior que oito anos de estudo, 69,9% (470). Nas crianças nascidas de parto cesáreo, a escolaridade materna foi menor comparada à escolaridade materna daquelas nascidas de parto vaginal (Tabela 1).

Na avaliação da profissão das mães, a atividade doméstica representou 55,5% (373) e a frequência foi maior em mães que tiveram parto vaginal (Tabela 1).



### 5.1.3 Características biológicas

A média de idade das crianças (em anos) foi de 5,85(DP±0,43), com idade mínima de cinco e máxima de 7,4 anos.

A média de idade das mães, na época do parto, foi de 26 anos (DP= ±6,23) e 50% delas foram primíparas. As mães tiveram idade ao parto maior que 20 anos em 84,5% da amostra (Tabela 1).

Houve predomínio de idade gestacional  $\geq 37$  semanas, 95,7% (642). O peso de nascimento maior ou igual a 2.500g ocorreu em 95,5% (641) da amostra.

A frequência de recém-nascidos em uso de leite materno exclusivo até a alta na maternidade foi de 96,3% (647) e 3,7% (25) dos recém-nascidos fizeram complementação com leite artificial. Fizeram uso de leite materno exclusivo até o terceiro mês 36,8% (248) e até o quarto mês de vida, 20,4% (137) (Tabela 1).

O aleitamento materno exclusivo até o terceiro mês de vida esteve associado a BVA no primeiro trimestre de vida, OR=0,49 IC95% (0,28-0,84); p=0, 027.

História parental de asma (asma nos pais) esteve presente em 26,2% (176) da amostra. O número de crianças que tiveram pneumonia alguma vez na vida foi de 6,1% (41) (Tabela 1).

Os sintomas de BVA foram avaliados aos 3, 6, 9 e 12 meses de vida. As informações foram relativas ao trimestre. A frequência de BVA no primeiro ano de vida foi 461 episódios, sendo no primeiro 75 (11,5%), no segundo 136 (20,3%), no terceiro 114 (16,9%) e no quarto trimestre 136 (20,3%). A frequência de BVA/criança no primeiro ano de vida de um episódio foi de 234 (34,8%), dois episódios 83 (12,3%) e três ou mais episódios 15 (2,2%).

### 5.1.4 Características assistenciais

O nascimento de crianças em maternidades públicas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) correspondeu a 70,4% (473). A distribuição da amostra por maternidades está demonstrada no Quadro 2. As maternidades com atendimento por plano de saúde e particular foram Emec, São Matheus, Unimed, Stela Gomes e Clínica Santa Cecília. As maternidades

com atendimento pelo SUS foram Hospital D. Pedro de Alcântara, Hospital Inácia Pinto, Casa de Saúde Santana, Materday e Hospital Geral Clériston Andrade.

**Quadro 2- Frequência de nascimentos por maternidades em Feira de Santana, n=672**

Local do parto	Frequência	%
Emec	80	11,90
Hospital D.Pedro de Alcântara	36	5,36
Hospital Inácia Pinto	96	14,29
UNIMED	97	14,43
Casa de Saúde Santana	35	5,21
Materday	247	36,76
São Mateus	18	2,68
Hospital Geral Clériston Andrade	59	8,78
Stella Gomes	3	0,44
Clínica Santa Cecília	1	0,14
Total	672	100

**5.2 Prevalência de asma, rinite alérgica e rinite crônica**

A prevalência de asma ativa foi de 13,8% (93) e asma grave 7,2% (49). O diagnóstico médico de asma e o tratamento de manutenção da asma tiveram baixa frequência (Tabela 2).

A prevalência de rinite alérgica, rinite crônica e rinite grave foram 23,5% (158), 36,9% (248), e 18,1% (45), respectivamente. A frequência de diagnóstico médico de rinite alérgica e tratamento com medicação anti histamínica ou corticoide tópico nasal foi superior ao da asma (Tabela 3).

A prevalência de sintomas de asma em crianças nascidas de parto cesáreo no atual estudo foi de 14,8% (48) e nas crianças nascidas de parto vaginal, 13% (45). Houve maior frequência de asma em crianças nascidas de parto cesáreo, porém sem significância estatística ( $p=0,509$ ).

A prevalência de rinite crônica em crianças nascidas de parto cesáreo foi de 42,5% (138) e, de rinite alérgica, 28,4% (92). Nas crianças nascidas de parto vaginal, a prevalência de rinite crônica foi de 31,7% (110) e, rinite alérgica, 19% (66). A diferença de prevalência foi estatisticamente significativa ( $p=0,004$ ) para ambas, rinite alérgica e crônica entre as crianças nascidas de parto cesáreo e vaginal.

**Tabela 1- Características da amostra (n=672) - Feira de Santana, 2012**

Variáveis	Total N (%)	Parto cesáreo (n=325)	Parto vaginal (n=347)	*P valor
<b>Idade criança meses (M± DP)*</b>	72,66(5,32)	72,97(5,18)	72,38( 5,43)	0,149
<b>Idade materna ao parto</b>				
<20 anos	104(15,5%)	33(10,2 %)	71(20,5%)	<0,001
≥20anos	568(84,5%)	292(89,8%)	276(79,5%)	
<b>Sexo</b>				
Masculino	336(50%)	156(48%)	180 (51,9%)	0,316
Feminino	336(50%)	169 (52%)	167 (48,1%)	
<b>Peso ao nascer</b>				
<2500gr	30(4,5%)	13(4%)	7(4,9%)	0,570
≥2500gr	642(95,5%)	312(96%)	300(95,1%)	
<b>Idade gestacional</b>				
<37 semanas	28(4,2%)	9(2,8%)	19(5,5%)	0,079
≥37 semanas	644(95,7%)	301(97,2%)	328(94,5%)	
<b>Renda familiar</b>				
Até 2 sal min	477(71%)	153(47,1%)	42(12,1%)	<0,001
>2 sal min	195(29%)	172(52,9%)	305(87,9%)	
<b>Escolaridade da mãe</b>				
Até 8 anos de estudo	202(30,1%)	265(81,5%)	205(59,1%)	<0,001
> 8 anos de estudo	470(69,9%)	60(18,5%)	142(40,9%)	
<b>Paridade</b>				
Primípara	336(50%)	181(55,7%)	155(44,7%)	<0,001
Múltipara	336(50%)	144(44,3%)	192(55,3%)	
<b>Profissão das mães</b>				
Domestica	373(55,5%)	134(35,9%)	239(64,1%)	<0,001
Outras	299(44,5)	191(63,9%)	108(36,1%)	
<b>Leite materno exclusivo aos três meses de vida</b>				
Sim	248(36,9%)	140(43,1%)	108(31,1%)	0,001
Não	424(63,1%)	185(56,9%)	239(68,9%)	
<b>Leite materno exclusivo aos quatro meses de vida</b>				
Sim	137(20,4%)	76(23,4%)	61(17,6%)	0,062
Não	535(79,6%)	249(76,6%)	286(82,4%)	
<b>Tabagismo na gestação</b>				
Sim	20(3%)	10(3,1%)	10(2,9%)	0,882
Não	652(97%)	315(96,9%)	337(97,1%)	
<b>Nº pessoas dormem com criança</b>				
<4 pessoas	641(95,4%)	316(97,2%)	325(93,7%)	0,027
≥4 pessoas	31(4,6%)	9(2,8%)	22(6,3%)	
<b>Nº cômodo no domicílio</b>				
< 5 cômodos	541(80,5%)	41(12,6%)	90(25,9%)	<0,001
≥ 5 cômodos	131(19,5%)	284(87,45%)	257(54,1%)	
<b>Creche até os dois anos de vida</b>				
Sim	104(15,5%)	74(22,8%)	30(8,6%)	<0,001
Não	568(84,5%)	251(77,2%)	317(91,4%)	
<b>Pneumonia alguma vez</b>				
Sim	41(6,1%)	17(5,2%)	24(6,9%)	0,362
Não	631(93,9%)	308(94,8%)	323(93,1%)	
<b>BVA no primeiro ano vida</b>				
Sim	136(20,3%)	78(24%)	247(76%)	0,019
Não	536(79,7%)	247(76%)	289(83,3%)	
<b>Cão ou gato em domicilio</b>				
Sim	297(44,2%)	130(40%)	167(48,1%)	0,031
Não	375(55,8%)	195(60%)	180(51,9%)	
<b>Tabagismo passivo aos seis anos</b>				
Sim	94(14%)	31(9,5%)	63(18,2%)	0,001
Não	578(86%)	294(90,5%)	284(81,8%)	
<b>História parental de asma</b>				
Sim	180(26,8%)	88(27,1%)	92(26,5%)	0,869
Não	492 (73,2%)	237(72,9%)	255(73,5%)	
<b>Tráfego de caminhão na rua</b>				
Sim	341(50,7%)	166(51,1%)	175(50,4%)	0,867
Não	331(49,3%)	159(48,9%)	172(49,6%)	

\*teste do x<sup>2</sup>

### 5.3 Fatores associados à asma, rinite alérgica e rinite crônica

Os fatores associados à asma, rinite alérgica e rinite crônica no presente estudo foram representados pelos fatores de risco e de proteção. Os fatores de risco para asma foram BVA no primeiro ano de vida, sexo masculino e história parental de asma (Artigo 3). Na amostra estratificada por local de nascimento, os fatores de risco para asma nas crianças nascidas em maternidades privadas foram o número menor que quatro pessoas que dormem no quarto com a criança, tabagismo materno na gestação e pneumonia alguma vez e nas crianças nascidas em maternidades públicas os fatores de risco foram sexo masculino, asma na mãe e pneumonia alguma vez (Artigo 2). Não houve fatores de proteção para asma.

O único fator de risco para rinite alérgica e rinite crônica foi nascer de parto cesáreo (Artigo 1). Não houve fatores de proteção para rinite alérgica. O único fator de proteção para rinite crônica foi mãe multípara OR: 0,82 IC95% (0,70-0,95); p= 0,011. A rinite alérgica e rinite crônica estiveram associadas à asma em 34,4% (32) e 55,9% (52), respectivamente e representaram risco para asma com OR: 2,39 IC95% (1,65-3,46); p<0,001 e OR:1,97 IC95% (1,43-2,70); p<0,001, respectivamente.

**Tabela 2- Prevalência de sintomas de asma (n=672) - Feira de Santana-BA, 2012**

Sintomas de asma	Frequência n (%)
Sintomas de asma alguma vez	319 (47,5)
Sintomas de asma nos últimos 12 meses	93 (13,8)
Sintomas de asma de maior gravidade	49 (7,3)
Chiado ao exercício	110 (16,4)
Asma- diagnóstico médico	20 (6,2)
Tratamento com corticoide inalado/ anti leucotrienos nos últimos 12 meses	15 (16,1)

**Tabela 3- Prevalência de sintomas de rinite (n=672) - Feira de Santana-BA, 2012**

Sintomas de rinite	Frequência n (%)
Sintomas de rinite alguma vez	282 (42,0)
Sintomas de rinite nos últimos 12 meses	248 (36,9)
Sintomas rinoconjuntivite alérgica nos últimos 12 meses	158 (23,5)
Sintomas de rinite grave	45(15,9)
Rinoconjuntivite- diagnóstico médico	84 (29,7)
Tratamento com corticoide nasal/anti histamínicos nos últimos 12 meses	50 (20,1)

## **5.4 Artigos Científicos**

5.4.1 Artigo 1 Increased risk of allergic rhinitis among children delivered by cesarean section: sectional cross study nested in a birth cohort

Publicado no BMC Pediatrics 2016;16(57):1-8

Indexado ao CAS, Citebase, Current contents, DOAJ, Embase, Global Health, Google Scholar, MEDLINE, Medscape, OAIster, PubMed, PubMed Central, Science Citation Index Expanded, SCImago, Scopus, SOCOLAR e Zetoc.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Increased risk of allergic rhinitis among children delivered by cesarean section: a cross-sectional study nested in a birth cohort

Heli Vieira Brandão<sup>1,9\*</sup>, Graciete Oliveira Vieira<sup>2</sup>, Tatiana de Oliveira Vieira<sup>3</sup>, Paulo Augusto Camargos<sup>4</sup>, Carlos Antonio de Souza Teles<sup>5</sup>, Armênio Costa Guimarães<sup>6</sup>, Alvaro Augusto Cruz<sup>7</sup> and Constança Margarida Sampaio Cruz<sup>8</sup>

## Abstract

**Background:** Few studies have evaluated the association between delivery by cesarean section (CS) and asthma, allergic rhinitis and chronic rhinitis and whether this association is different in children with and without a family history of asthma. This study aims to investigate whether children born by CS have a higher chance to develop asthma, allergic rhinitis and chronic rhinitis and to evaluate the influence of parental history of asthma on these associations.

**Methods:** This is a cross-sectional study of 672 children nested in a birth cohort evaluated at 6-years of age. Asthma and chronic/allergic rhinitis were identified by means of the mother's responses to the ISAAC questionnaire. The association between CS, asthma, chronic rhinitis and allergic rhinitis was evaluated by multivariable logistic regression. The evidence of effect modification of parental history of asthma on the association CS and outcomes was examined by introducing interactions terms in the logistic regression models adjusting for confounders.

**Results:** Asthma was not associated with birth by CS irrespective of parental history of asthma (odds ratio (OR) 1.03; 95 % CI 0.61–1.74). Chronic rhinitis and allergic rhinitis were both significantly associated with birth by CS but only in the subgroup of children with by parental history of asthma (OR 1.56; 95 % CI 1.04–2.34) and (OR 1.60; 95 % CI 1.01–2.55) respectively, after adjustment for confounders. The parental history of asthma was a effect modifier in the association between CS, chronic rhinitis and allergic rhinitis ( $p$  for effect modification = 0.10 and 0.02, respectively).

**Conclusion:** CS increases the risk of chronic rhinitis and allergic rhinitis in children at 6 years of age with parental history of asthma. Health professionals must be alerted with regard to the increased risk of allergic rhinitis and made aware this is another reason to avoid unnecessary CS.

**Keywords:** Asthma, Allergic rhinitis, Cesarean, Children

\* Correspondence: helivb.fsa@gmail.com  
 Doctorate student of Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brazil  
<sup>9</sup>Rua Marechal Castelo Branco 597, Capuchinhos, Feira de Santana Bahia CEP: 44076-020, Brazil  
 Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 Brandão et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Background

The prevalence of asthma and chronic rhinitis are high in Brazil [1, 2]. The average prevalence rate of symptoms of asthma in the age range 6 and 7 years is 24 % and for chronic rhinitis, 25.7 % [3]. In Feira de Santana, State of Bahia, the prevalence of symptoms of chronic rhinitis and allergic rhinitis was 33 and 17 %, respectively, in the year of the 2003, among the highest in Brazil [2, 3]. The prevalence rate of asthma physician-diagnosed among adolescents is 12.4 and 6.4 % in children 6 to 7 years old [3, 4].

The frequency of birth by cesarean section (CS) is growing fast in the Brazilian public and private health services. The rate of CS among all births was 33.8 % in 2004 and increased to 45.9 % in 2008 [5], being considered the highest in the world. The World Health Organization recommends a rate of CS of less than 15 %. However, in the majority of countries the actual rate exceeds this recommendation [6].

Several studies have demonstrated an association between symptoms of asthma and allergic rhinitis with CS, but there are controversial results reports [7]. Some cohort studies demonstrated an association between CS and asthma in children, with odds ratio (OR) ranging from 1.09 to 1.82 [8, 9]; whereas other studies have found no association [10, 11]. In Brazil, the study of Menezes et al. evaluated the association between CS and asthma in children in two age ranges and did not find a significant association [12]. A meta-analysis has favored a positive association with an estimate increased risk of 20 % for having asthma among children born by CS (Thavagnanam et al., 2008) [13].

There are a few studies that have evaluated the association between allergic rhinitis, asthma and birth by CS in children with genetic predisposition, and in those that have demonstrated a positive association, the OR ranged between 1.37 and 1.80 [14, 15]. Nevertheless, a meta-analysis have not demonstrated a significant increase in the risk of allergic rhinitis in children born by CS (Bager et al., 2003) [16].

The aim of the present study was to investigate whether children born by CS have a higher chance of developing asthma and allergic rhinitis at 6 years of age, looking for other potential risk factors in a birth cohort and evaluating family history of asthma as a possible effect modifier.

## Methods

### Study design

This is a cross-sectional study nested in a birth cohort.

### Study population

A total of 684 mother-child dyads provided the basis for this study, as they were followed-up from birth and the children could be reviewed at 6 years of age. The births

occurred in all public and private hospitals in the municipal district in the period from April 2004 to March 2005 in Feira de Santana, a city (608,000 inhabitants) located in Bahia, Northeast in Brazil.

The study was conducted in all ten hospitals of the city (namely, Emec, Cleriston Andrade, Inácia Pinto dos Santos, D. Pedro de Alcântara, São Mateus, Mater day, Santa Cecília, Stela Gomes, Unimed and Casa de Saúde Santana) in the period of 1 year, with the inclusion of all the children that were born in the period of two consecutive months in each hospital ( $n = 1,344$ ).

The sample size calculation used for this study was estimated by the program OpenEpi (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, version 2.3.1) adopting the following parameters: interval of confidence of 95 %, statistical power of 80 %, statistical significance  $\alpha = 0.05$ , estimated risk of odds ratio equal to 2 for association of CS with asthma and a difference in prevalence of 7.9 %. The sample size estimated was 582 children, with 291 in each group (CS and vaginal delivery). However, considering the possibility of losses we included in the study all 684 children from the cohort we were able to find. There was no difference in baseline characteristics (gender of newborn, birth weight, gestational age) between participants and children lost to follow up. The losses were probably related to the frequent mobility of the low-income population of this region.

The following non-inclusion criteria were used upon enrollment for the study: children born of mothers who presented complications during gestation (eclampsia, placenta previa) or in the neonatal period (perinatal hypoxia, newborn respiratory distress syndrome). All women included in the study provided written informed consent.

### Exposure variable

The exposure of interest was delivery by CS (including elective and emergency CS) and vaginal delivery.

### Definitions of asthma, chronic rhinitis and allergic rhinitis

The dependent variables analyzed were active asthma/severe asthma and chronic/allergic rhinitis. The criteria adopted in this study for the definition of asthma, chronic rhinitis and allergic rhinitis were same adopted from the ISAAC study questionnaires [1]. A standard questionnaire was applied to the mothers at home visits when the child was 6 years old.

For the identification of active and severe asthma the following questions were considered: wheezing in the last 12 months (to identify active asthma symptoms) and episodes of wheezing that would prevent the child from speaking two or more words between one breath and the other (severe asthma episode). For the identification

of rhinitis the following questions were considered: nasal symptoms of rhinorrhea (runny nose), obstruction, itching and sneezing in the last 12 months, without a flu or cold (to identify chronic rhinitis) and symptoms nasal accompanied by itchy or watery eyes in the last 12 months (as the indicator of allergic rhinitis).

#### Covariates

The following factors that could influence on the association of asthma with CS were evaluated: mother's age (<20 years,  $\geq$  20 years); family income (up to 2 minimum wages, > 2 minimum wages); mother's educational level (up to 8 years of schooling, > 8 years of schooling); maternal smoking during gestation (yes, no); gestational age (<37 weeks,  $\geq$ 37 weeks); gender of the newborn (male, female); birth weight (<2.500 kg,  $\geq$ 2.500 kg); breastfeeding up to 4 month (yes, no); number of persons who sleep in the same room with the child (<4 people,  $\geq$ 4 people); use of nursery before 2 years of age (yes, no); history of a clinical condition compatible with acute viral bronchiolitis in the 1st year of life (yes, no) and physician-diagnosed pneumonia ever (yes, no); type of hospital (private, public). Parental history of asthma was stratified into two groups as follows, parental history of asthma and no parental history of asthma.

Information related to the perinatal period was obtained in the first 72 h after birth, by means of a questionnaire applied to the mothers by trained interviewers, and confirmed by records on medical charts. Data related to the postnatal period were obtained in scheduled home visits during the period of follow-up of the children in cohort.

#### Statistical analysis

The samples characteristics were compared by the chi-square test and Student *t* test, according to the type of delivery. The prevalence estimate according to type of delivery for active/severe asthma, allergic/chronic rhinitis were calculated by dividing the number of positive responses to the given question in the ISSAC questionnaire by the total number of participants expressed as percentages.

The associations between CS, asthma, allergic and chronic rhinitis were evaluated by using a multivariate logistic regression test adjusting for potential confounders (family income, educational level; smoking during gestation; gestational age; birth weight; breastfeeding up to 4th month; number of persons who sleep in the same room as the child; use of nursery before age 2 years; physician-diagnosed pneumonia ever). A *p*-value of <0.05 was considered to be statistically significant. The effect modification of parental history of asthma on the

association between CS, asthma, chronic rhinitis and allergic rhinitis was checked by including an interaction term between parental history of asthma and CS in the multivariable logistic regression models. Evidence for effect modification was assessed by the Likelihood Ratio Test (comparing the goodness of fit of models with and without the interaction term).

The data were analyzed with the Program SPSS version 4 (Statistical Package of Social Sciences) and by STATA 13 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

#### Ethical aspects

The protocol and respective informed consent for the project were approved by the Research Ethics Committee of Feira de Santana State University (Report No. 04775012.8.0000.0053). Furthermore, all ten participating hospitals only allowed data collection in their respective units upon submission of approval by the Committee of Research Ethics. All women included in the study provided written informed consent.

#### Results

In this study 672 mother-child dyads (98.2 %) of the 684 being currently followed-up in the cohort were included in analysis. The 12 remaining dyads were not identified because of recent change of their home addresses.

The rate of CS was 48.3 % and there was no significant differences between the two groups divided by type of birth in relation to birth weight, gender, gestational age, pneumonia ever, bronchiolitis in the 1st year of life and maternal smoking during gestation. However, different mother's ages at the time of birth, family income, mother's schooling up to 8 years of study, number of people who sleep in the room with the child, attendance of a nursery to the age of 2 years and institution where the birth took place (private/public) were different when comparing children's birth by CS versus vaginal delivery (Table 1).

The overall prevalence of asthma symptoms was 13.8 %, being 14.8 % and 13 % among subjects born by CS and vaginal delivery respectively. There was no statistically significant difference in the prevalence of symptoms of active asthma or severe asthma episodes between the children born by CS or vaginal delivery.

The prevalence rate of symptoms related to chronic rhinitis was 36.9 %, and of allergic rhinitis, 23.5 %; The prevalence of symptoms of chronic and allergic rhinitis was higher in children born by CS when compared with those born by vaginal delivery (Table 2).

Active and severe asthma symptoms were not associated with delivery by CS, even after the adjustment for the following covariates: gestational age, birth



**Table 1** Characteristics of mothers and children delivered by cesarean and vaginal delivery

Variables	Total (n = 672) N (%)	Cesarean delivery (n = 325) N (%)	Vaginal delivery (n = 347) N (%)	P**
Current age of the child in months (X ± SD) <sup>a</sup>	72.66 (5.32)	72.97 (5.18)	72.38 (5.43)	0.149
Age of the mother at the time of birth				
< 20 years	104 (15.5)	33 (10.2)	71 (20.5)	<0.001
≥ 20 years	568 (84.5)	292 (89.8)	276 (79.5)	-
Gender of newborn				
Male	336 (50)	156 (48)	180 (51.9)	0.316
Female	336 (50)	169 (52)	167 (48.1)	-
Weight at birth				
< 2.500 kg	30 (4.5)	312 (96)	330 (95.1)	0.570
≥ 2.500 kg	642 (95.5)	13 (4)	17 (4.9)	-
Gestational age				
<37 weeks	28 (4.2)	24 (7.4)	19 (5.5)	0.079
≥37 weeks	644 (95.7)	301 (92.6)	328 (94.5)	-
Family income				
Up to 2 minimum wages	477 (71)	153 (47.1)	42 (12.1)	<0.001
> 2 minimum wages	195 (29)	172 (52.9)	305 (87.9)	-
Mother's schooling level				
Up to 8 years of schooling	202 (30.1)	265 (81.5)	205 (59.1)	<0.001
> 8 years of schooling	470 (69.9)	60 (18.5)	142 (40.9)	-
Exclusive breastfeeding up to the 4 <sup>th</sup> month				
Yes	137 (20.4)	76 (23.4)	61 (17.6)	0.062
No	535 (79.6)	249 (76.6)	286 (82.4)	-
Smoking during pregnancy				
Yes	20 (3)	10 (3.1)	10 (2.9)	0.882
No	652 (97)	315 (96.9)	337 (97.1)	-
Number of persons who sleep in the room with the child				
<4 people	641 (95.1)	316 (97.2)	325 (93.7)	0.027
≥4 people	31 (4.6)	9 (2.8)	22 (6.3)	-
Frequency at nursery to the age of 2 years				
Yes	104 (15.5)	74 (22.8)	30 (8.6)	<0.001
No	568 (84.5)	251 (77.2)	317 (91.4)	-
Pneumonia ever in life				
Yes	41 (6.1)	17 (5.2)	24 (6.9)	0.362
No	631 (93.9)	308 (94.8)	323 (93.1)	-
Bronchiolitis in the 1st year				
Yes	65 (9.7)	27 (8.3)	38 (11)	0.247
No	607 (90.2)	298 (91.7)	309 (89)	-
Maternities				
Private	199 (29.6)	154 (47.4)	45 (13)	<0.001
Public	473 (70.4)	171 (52.6)	302 (87)	-

\*\* Chi-square Test

<sup>a</sup> Student's Test

**Table 2** Association between type of delivery, asthma and rhinitis

Variables	Frequency (%)		OR (95 % CI); <i>p</i> value	
	Caesarean Delivery (325)	Vaginal Delivery (n = 347)	Unadjusted	Adjusted <sup>d</sup>
<b>Asthma</b>				
Active asthma <sup>a</sup>	48 (14.8 %)	45 (13 %)	1.16 (0.75–1.80); 0.499	1.03 (0.61–1.74); 0.883
Severe asthma <sup>c</sup>	27 (8.3 %)	22 (6.3 %)	1.31 (0.76–2.25); 0.327	1.15 (0.47–2.84); 0.746
<b>Rhinitis</b>				
Chronic rhinitis <sup>b</sup>	138 (42.5 %)	110 (31.7 %)	1.59 (1.16–2.18); 0.004	2.47 (1.56–3.89); <0.001
Allergic rhinitis <sup>d</sup>	92 (28.4 %)	66 (19 %)	1.68 (1.17–2.42); 0.004	1.86 (1.18–2.93); 0.007

<sup>a</sup> Wheezing in the past 12 months<sup>b</sup> Symptoms of rhinitis in the past 12 months<sup>c</sup> Intense sibilance episodes, restricting speech (two successive words) in the past 12 months<sup>d</sup> Rhinocconjunctivitis symptoms in the past 12 months<sup>e</sup> Adjusted for gestational age, weight at birth, breastfeeding up to the 4th month, mother's smoking during pregnancy, family income, mother's schooling level, parity, number of persons who sleep in the room with the child, attendance to nursery to the age of 2 years, pneumonia ever

weight, breastfeeding up to the 4th month, mother's smoking during gestation, family income, mother's educational level, number of siblings, number of persons sleeping in the same room as the child, attendance to nursery before the age of 2 years and physician-diagnosed pneumonia ever. The frequency of CS section and vaginal delivery in children with active asthma was 51.6 % versus 48.4 % respectively (adjusted OR 1.16; 95%IC 0.75–1.80). Chronic and allergic rhinitis were associated with delivery by CS in the bivariate analysis as well as in the multivariate logistic regression adjusted for the same covariates as for asthma (Table 2).

Table 3 demonstrates the frequency of asthma in children delivered by CS and vaginal route with and without parental history of asthma. In children born

by CS, the parental history of asthma was associated with asthma (OR = 1.97; 95 % CI 1.04–3.74) whereas in children born by vaginal delivery, the parental history of asthma was also associated with asthma in the child (OR = 2.05; 95 % CI 1.07–3.94). There was also an association between birth by CS and symptoms of chronic rhinitis and allergic rhinitis only in children with a parental history of asthma, after adjusting for all covariates, as demonstrated in Table 3.

Therefore the effect modifier of parental history of asthma was demonstrated in children born by CS, as they were significantly more likely to develop allergic rhinitis and chronic rhinitis, when exposed to the two variables combined (*p* value for Likelihood Ratio Test for effect modification = 0.02 and 0.10, respectively) (Table 3).

**Table 3** Association between type of delivery, asthma and rhinitis according to parental history of asthma (n = 672)

Variables	N (%)	No parental history of asthma (n = 496)		Parental history of asthma (n = 176)		Effect modification <i>p</i> -value**	
		OR (95 % CI) Unadjusted	OR (95 % CI) Adjusted	OR (95 % CI) Unadjusted	OR (95 % CI) <sup>a</sup> Adjusted		
<b>Active asthma</b>							
Cesarean delivery	29 (12.2 %)	1.18 (0.68–2.07)	1.31 (0.71–2.41)	19 (20.4 %)	1.07 (0.72–1.40)	1.14 (0.43–2.99)	0.78
Vaginal delivery	27 (10.5 %)	–	–	18 (19.4 %)	–	–	–
<b>Severe asthma</b>							
Cesarean delivery	18 (7.6 %)	1.77 (0.85–3.67)	2.14 (0.90–5.06)	11 (12.4 %)	1.33 (0.82–2.18)	2.20 (0.96–5.08)	0.31
Vaginal delivery	11 (4.3 %)	–	–	9 (10.3 %)	–	–	–
<b>Chronic rhinitis</b>							
Cesarean delivery	99 (41.6 %)	1.84 (1.26–2.64)	1.43 (0.94–2.18)	39 (44.8 %)	1.09 (0.60–1.97)	1.56 (1.04–2.34)	0.10
Vaginal delivery	72 (27.9 %)	–	–	38 (42.7 %)	–	–	–
<b>Allergic rhinitis</b>							
Cesarean delivery	63 (26.6 %)	1.71 (1.11–2.63)	1.46 (0.91–2.36)	29 (33.3 %)	1.61 (0.63–3.13)	1.60 (1.01–2.55)	0.02
Vaginal delivery	45 (17.4 %)	–	–	21 (23.6 %)	–	–	–

\*\* *P*-value for effect modification by parental history of asthma in multivariable models<sup>a</sup> Adjusted for gestational age, weight at birth, breastfeeding up to the 4th month, mother's smoking during pregnancy, family income, mother's schooling level, parity, number of persons who sleep in the room with the child, attendance to nursery to the age of 2 years, pneumonia ever

## Discussion

This study demonstrated a positive association between CS, chronic rhinitis and allergic rhinitis, after adjusting for potential confounders, but the association was significant only in children at higher risk of chronic rhinitis and allergic rhinitis as indicated by parental history of asthma. CS was not significantly associated with symptoms of asthma at age of 6 years in our study population. A cross-sectional study by Kolokotroni et al. [17] found a positive association between CS, asthma and atopic sensitization in children aged 8–9 years. When children were stratified by family history of allergy, the association between CS and atopic sensitization was more pronounced but this was not the case for asthma outcomes. While more than a two-fold increase in the odds of being atopic was observed in children with a family history of allergy if born by CS, no association was observed in children without a family history of allergies.

The diagnosis criteria of active asthma considered in the present study was based on symptoms of the disease in the 12 months before the application of the ISAAC questionnaire, ruling out the cases of transient wheezing at an earlier age.

The possibility of selection bias doesn't seem to be relevant in the present study, because children born by CS did not differ significantly from those born by vaginal delivery with regard to the main confounding variables (gestational age, birth weight, time of exclusive breastfeeding and mother smoking during gestation). Moreover, there were not differences between the proportions of exclusions due to complications during gestation or related to birth, such as differences in proportions of newborns who presented perinatal respiratory complications. The absence of association between CS and asthma may be explained because the majority of cases of symptoms of asthma related symptoms reported in urban centers in Brazil have not been attributed to atopy, as demonstrated in a study in children conducted in Salvador-Bahia, just 100 km from Feira de Santana, where the present study was conducted, by Cunha et al. [18].

Previous studies that assessed the association between CS and asthma presented different results. Roduit et al. [19], in a prospective cohort study of 2,917 children, found a significant association between delivery by CS and asthma ( $OR = 1.77$ ) and the risk was increased in the presence of parental history of atopy. In a prospective cohort study of 12,367 children, Maitra et al. [20] found no association between delivery by CS and asthma ( $OR = 1.14$ ; 95%CI 0.9–1.4). In two populations included in a cohort study conducted in Southern of Brazil by Menezes et al. [12], no significant association was found between the type of birth and dyspnea at 4 years of age

( $OR = 0.96$ ), nor from 4 to 11 years ( $OR = 1.18$ ) neither at 15 years ( $OR = 1.02$ ). A meta-analysis conducted by Bager et al. [16], found a significant increase in the risk for asthma in children delivered by CS with ( $OR = 1.18$ ; 95%CI 1.05–1.32) and risk for allergic rhinitis with ( $OR = 1.24$ ; 95%CI 1.08–1.43) [17]. In another meta-analysis, Thavagnanam et al. also found an increased risk for asthma in children delivered by CS ( $OR = 1.22$ ; 95%CI 1.14–1.29) [13]. However, in these analyses there was high heterogeneity among the studies. They differed in many issues such as definition of asthma, age of the children when the diagnosis of asthma was made, in the study design, evaluation of environmental factors, time duration of exclusive breastfeeding and the use previous of BCG vaccination [21, 22].

The significant association between delivery by CS, chronic and allergic rhinitis observed in the present study was also identified in the studies carried out by Pistiner e et al. ( $OR = 1.80$ ); Renz-Polster e et al. ( $OR = 1.37$ ); Salam e et al. ( $OR = 1.57$ ) [8, 14, 15]. Other studies found no association between delivery by CS and allergic rhinitis: Park e et al. ( $OR = 1.14$ ); Xu e et al. ( $OR = 1.28$ ); Mallen e et al. ( $OR = 2.82$ ) [10, 23, 24]. Parental history of atopy is considered an important risk factor for the development of asthma and atopic diseases [25], and is a potential effect modifier in the evaluation of the association between delivery by CS, asthma, allergic rhinitis and atopic sensitization [14, 15, 17]. In our study, CS was associated allergic rhinitis and chronic rhinitis only in children with parental history of asthma, which suggests that the association between CS and allergic rhinitis and CS and chronic rhinitis could be dependent on the genetic predisposition. Our finding is consistent with the results of study of Pistiner e et al. which found increased risk of allergic rhinitis among children with a parental history of atopy but did not find any evidence of a positive association between CS and asthma in children with parental history of atopy.

The controversial reports on the association between allergic rhinitis and delivery by CS may be due to the different diagnostic criteria considered for the definition of allergic rhinitis, or the presence of confounding factors, such as maternal smoking during gestation, mother's history of asthma, and primiparity [26]. In the present study, the inclusion of the main confounding variables in the multivariate analysis of the association between delivery by CS and allergic rhinitis might have contributed to a greater discrimination of the findings.

In the present study the birth rate by CS was higher in children born in private hospital, reproducing the current situation of the type delivery that

occurs in Brazil [5]. Therefore differences between children born by CS and vaginal delivery may be related to socioeconomic differences between children born in public health services versus private hospitals.

The possible biological mechanism that may explain the direct association between delivery by CS and allergic rhinitis could be related to the hygiene hypothesis: the characteristics of the intestinal microbiota in children born by CS is different from that found among children born by vaginal delivery [27]. The intestinal microflora of children born by vaginal delivery is composed of bacteria from the vaginal flora by exposure while in the birth canal, whereas the intestinal biome of children born by CS is composed of bacteria from colonization of the skin and those related to the hospital environment [28]. According to the hygiene hypothesis, there would be a predominance of the immunologic response of the Th2 type in children born by CS, due to the lack of physiological modulation of the immune system conferred by the natural biome. That condition entails the later development of atopic asthma, allergic rhinitis and other atopic diseases [29]. Children born by CS present elevated levels of IL-13 and interferon  $\gamma$  in the umbilical cord and lower levels of IL-10, a regulatory cytokine [30].

The limitations of our study could be related to the lack of a multilevel approach analysis given the 10 institutions where participants were selection; the study design not robust enough to infer causation, as it did not allow the collection of biomarkers of atopy (skin prick tests or specific IgE), which could have reinforced the causality association by bringing in mechanistic evidence; we had no stool cultures to examine the type of intestinal microflora present in the children born by different methods, which could also bring further evidence to the theoretical explanation; possible misclassification due to self-reported of outcomes, as to parental history of asthma related to mothers; lack of classification of the CS type (emergency and elective), considering that babies born through emergency CS might be at less risk of allergies due to the exposure of the children to vaginal flora during labor. Despite these limitations, the results were similar to previous ones carried out in different settings and with different populations, and provide further evidence to fill the gap of knowledge on the association between, chronic and allergic rhinitis in children with parental history of asthma.

Our results indicate that elective CS increases significantly the risk of developing chronic rhinitis and allergic rhinitis, chronic diseases that imply in recurring discomfort and impaired quality of life among children with a family predisposition for asthma.

## Conclusions

In conclusion, birth by CS was associated with both chronic rhinitis and allergic rhinitis in children with parental history of asthma, in this cross sectional study nested in a birth cohort.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

IMB conceived the study hypothesis, performed the analysis and drafted the paper. GOV designed and conducted the cohort study. TGV provided statistical guidance and conducted the cohort study. PAC provided substantial contributions to data interpretation and drafted the manuscript. ACG assisted with study design and substantial contributions to data interpretation. CAT carried out the analysis and interpretation of data. AAC assisted with study design, provided substantial contributions to data interpretation and supervised manuscript writing. CSC assisted with study design, provided to analysis and interpretation of data. All authors helped to interpret the findings, reviewed and approved the final draft.

## Acknowledgement

The work was supported by grants from the Research Support Foundation of the State of Bahia (FAPESE).

## Author details

<sup>1</sup>Doctorate student of Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brazil. <sup>2</sup>Full Professor of Pediatrics, State University of Feira de Santana, Feira de Santana, Brazil. <sup>3</sup>Instructor of Pediatrics, State University of Feira de Santana, Feira de Santana, Brazil. <sup>4</sup>Full Professor of Pediatrics, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil. <sup>5</sup>Associate Professor State University of Feira de Santana, Feira de Santana, Brazil. <sup>6</sup>Full Professor of Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brazil. <sup>7</sup>Head of the Center of Excellence in Asthma of the Federal University of Bahia, Salvador, Brazil. <sup>8</sup>Adjunct Professor of Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Coordinator of Multidisciplinary Research of Hospital Santo Antônio, Obras Sociais Imã Duco, Salvador, Brazil. <sup>9</sup>Rua Marechal Castelo Branco 597, Capuchinhos, Feira de Santana Bahia CEP: 44075-020, Brazil.

Received: 11 April 2015 Accepted: 21 April 2016

Published online: 27 April 2016

## References

1. Asher M, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases One and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733–43.
2. Brandão HV, Baicao W, Cruz CM, et al. Prevalence and severity of asthma, rhinitis and atopic eczema among children and adolescents using the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Braz J Allergy Immunol*. 2013;33:170–4.
3. Solé D, Wardlawsten CF, Conde-Nunes IC, Kaspietz C. ISAAC-group Brasil: Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros: resultados do International Study of Asthma and Allergies (ISAAC)-fase 3. *Pediatr*. 2005;82(5):341–6.
4. Soreto M, de Ribeiro Silva R C, et al. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: national adolescent school-based health survey (PoNSF 2012). *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(Suppl 1):35–5.
5. Parsh LF, Malik AM. Models of childbirth care and cesarean rates in different countries. *Rev Saude Pùb*. 2011;45(1):85–94.
6. Bulletin of the World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/bulletin/volumes/91/12/13117358.html>. Accessed 23 April 2014.
7. Sero J, Gesler M, Gouland MM. Mode of delivery and asthma: is there a connection? *Pediatr Res*. 2002;52(1):5–7.
8. Renz-Poller R, David MR, Buis AS, et al. Cesarean section of very and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1466–72.
9. Tollnes MC, Mørset D, Dalver A, Ingens Livi. Cesarean section and risk and severe childhood asthma: a population based cohort study. *J Pediatr*. 2006;153:1112–6.

10. Mallen CD, Mottran S, Winne-jones G, et al. Birth related exposure and asthma and allergy in adulthood. *J Asthma*. 2008;45:309–12.
11. Nathan AM, Bryne J, Knalid F, et al. Cesarean section and asthma in malasian children: a case–control study. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012; 30(3):204–8.
12. Menezes AM, Hallal PC, Matijasevich AM, et al. Cesarean sections and risk of wheezing in childhood and adolescence: data from two birth cohort studies in brazil. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(2):218–23.
13. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, et al. A meta-analysis of the association between caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(4):629–33.
14. Pistiner M, Gold DR, Abdulkarim H, et al. Birth by caesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:274–9.
15. Salam MT, Margolis HG, McConnell R. Mode of delivery is associated with asthma and allergy occurrences in children. *Ann Epidemiol*. 2006;16:341–6.
16. Bager P, Melbye M, Rortgaard K, et al. Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:51–6.
17. Kolokotroni O, Middleton N, Gavatha M, et al. Asthma and atopy in children born caesarean section: effect modification by family history of—a population based cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2012;12:179.
18. Cunha SS, Barreto ML, Fiaccone RL, et al. Asthma cases in childhood attributed to atopy in tropical area in brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;28(6):405–11.
19. Roduit C, Scholtens S, Jongste JC, et al. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax*. 2009;64:107–13.
20. Maltra A, Sherrif A, Strachan D, et al. Mode of delivery is not associated with asthma or atopy in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(9):1349–55.
21. Balcer RD, Grotto J, Mimouni M, et al. Is childhood vaccination associated with asthma? a meta-analysis of observations studies. *Pediatrics*. 2007;120(5):1269–77.
22. Oddy WH. A review of the effects of breastfeeding on respiratory infections, atopy, and childhood asthma. *J Asthma*. 2004;41(6):605–21.
23. Park YH, Kim KW, Choi BS. Relationship between mode of delivery in childbirth and prevalence of allergic diseases in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Resp*. 2010;2(1):28–33.
24. Xu B, Pekkanen J, Hartkainen AL, et al. Risk of childhood asthma and allergic rhinitis in relation to pregnancy complications. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):51–6.
25. Pinto LA, Stein R, Ribeiro JD. Genetic with asthma and virus—induced wheezing: associations: a systematic review. *J Bras Pulmonology*. 2009; 35(12):1220–6.
26. Sears MS, Holdaway MD, Flannery EM, et al. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness and asthma. *Arch Dis Child*. 1996;75:392–8.
27. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J*. 1969;299:1259–60.
28. Penders JTC, van den Brandt PA. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KAOLA birth cohort study. *Gut*. 2007;56:661–7.
29. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28:19–25.
30. Ly NP, Ruiz-Perez B, Onderdonk AB. Mode of delivery and cord blood cytokines a birth cohort study. *Clin Mol Allergy*. 2006;4:13–26.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



5.4.2 Artigo 2 Fatores de risco socioeconômicos e ambientais associados à asma em crianças nascidas em maternidades públicas e privadas no Brasil

Publicado no Brazilian J Allergy Immunol 2014;2(4):154-60

Indexado a base de dados LILACS



## Fatores de risco socioeconômicos e ambientais associados à asma em crianças nascidas em maternidades públicas e privadas no Brasil

*Socioeconomic and environmental risk factors associated with asthma in children born in public and private maternity hospitals in Brazil*

Heli V. Brandão, MD, MSc<sup>1,2</sup>; Graciete O. Vieira, MD, PhD<sup>2</sup>; Tatiana de Oliveira Vieira, MD, PhD<sup>2</sup>; Carlos Antonio de S. Teles, PhD<sup>2</sup>; Edna Lúcia Santos de Souza, MD, PhD<sup>3</sup>; Constança Margarida Sampaio Cruz, MD, PhD<sup>1,4</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Identificar os fatores de risco socioeconômicos e ambientais associados à asma em crianças aos seis anos de idade. **Métodos:** Estudo de corte transversal aninhado a uma coorte de 672 crianças nascidas em maternidades públicas e privadas em Feira de Santana no Estado da Bahia. A variável dependente foi a presença de sintomas de sibilância ou chiado no peito nos últimos 12 meses. As variáveis socioeconômicas e ambientais foram categorizadas e comparadas de acordo com presença de sintomas de asma utilizando o teste do Qui-quadrado e teste exato de Fisher. Análise de regressão logística foi utilizada para identificar os preditores de asma. O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ . **Resultados:** Prevalência de asma foi de 13,8%. O fator associado à asma em serviços de saúde privados foi o número  $< 4$  de pessoas que dormem no quarto com a criança ( $p = 0,015$ ), tabagismo materno na gestação ( $p = 0,04$ ) e pneumonia alguma vez ( $p = 0,01$ ) enquanto que em serviços de saúde públicos os fatores associados a asma foram sexo masculino ( $p = 0,027$ ), diagnóstico de asma na mãe ( $p < 0,001$ ) e pneumonia alguma vez ( $p < 0,001$ ). **Conclusão:** A prevalência da asma foi elevada e o fator ambiental esteve associado à asma em crianças nascidas em serviços de saúde públicos e privados, de acordo a hipótese da higiene.

**Descritores:** Asma, epidemiologia, serviços de saúde.

### ABSTRACT

**Objective:** To identify socioeconomic and environmental risk factors associated with asthma in children aged six years. **Methods:** This cross-sectional study assessed a cohort of 672 children born in public and private hospitals in Feira de Santana, state of Bahia, Brazil. The dependent variable was presence of wheezing or whistling symptoms in the chest in the past 12 months. Socioeconomic and environmental categorical variables were categorized and compared according to the presence of asthma symptoms using the chi square test or Fisher's exact test. Logistic regression was used to identify predictors of asthma. Significance was set at 0.05. **Results:** The prevalence of asthma was 13.8%. Factors associated with asthma in children born in private maternity hospitals were  $< 4$  people sleeping in the bedroom with the child ( $p = 0.015$ ), maternal smoking during pregnancy ( $p = 0.01$ ), and history of pneumonia ( $p = 0.04$ ); in public maternity hospitals, the factors associated with asthma were male sex ( $p = 0.027$ ), diagnosis of asthma in the mother ( $p < 0.001$ ), and history of pneumonia ( $p < 0.001$ ). **Conclusions:** The prevalence of asthma was high, and environmental factors were associated with asthma in children born in both public and private hospitals, in accordance with the hygiene hypothesis.

**Keywords:** Asthma, epidemiology, health services.

<sup>1</sup> Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA

<sup>2</sup> Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, BA

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA.

<sup>4</sup> Hospital Santo Antônio, Obras Sociais Irmã Dulce, Salvador, BA.

### Correspondência para:

Heli Vieira Brandão  
E-mail: helivb.fsa@gmail.com

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

### Fonte financiadora:

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB).

Submetido em: 26/08/2014,  
aceito em: 16/05/2015.

## INTRODUÇÃO

A asma representa um problema de saúde pública no Brasil<sup>1,2</sup> e a elevada prevalência nas últimas décadas em diversos países e em diferentes classes sociais sugerem que os fatores socioambientais estejam relacionados à variação da prevalência em pequeno intervalo de tempo<sup>3,4</sup>. Na América Latina, a prevalência de asma em vários centros urbanos se associou positivamente com o baixo status socioeconômico<sup>5-7</sup>.

Os fatores ambientais associados à asma estão relacionados ao estilo de vida ocidentalizado, devido à maior permanência das crianças no interior dos domicílios e expostas a fatores de risco como os ácaros, epitélios de cão e gato, tabagismo passivo, exposição a infecções, dentre outros<sup>4,5</sup>. A exposição a determinados agentes infecciosos em fase precoce de vida pode proteger o indivíduo contra o desenvolvimento de alergia e asma, como sugere a hipótese da higiene<sup>8,9</sup> ou representar fator de risco para o desenvolvimento de asma. A maior frequência de fenótipo de asma observado na América Latina não é atópica<sup>10</sup>.

No Brasil, estudos demonstram que o acesso aos serviços de saúde públicos ou privados pelas gestantes está relacionado a condicionantes socioeconômicos e demográficos, incluindo renda familiar, escolaridade, local e tipo de moradia, distância da residência para o serviço de saúde, etnia, entre outros<sup>11-13</sup>. Evidências que demonstrem se os fatores de risco para asma são diferentes em crianças nascidas em diferentes condições socioeconômicas e ambientais no Brasil são escassas.

O objetivo desse estudo foi avaliar a associação entre os fatores socioeconômicos e ambientais intradomiciliares e asma em crianças aos seis anos, nascidas em serviços de saúde públicos e privados na cidade de Feira de Santana, Bahia.

## MÉTODOS

Estudo de corte transversal aninhado a uma coorte, composta por crianças aos seis anos de idade, acompanhadas desde o nascimento, cujos partos ocorreram em dois meses consecutivos no período de abril de 2003 a maio de 2004 em todas as maternidades públicas e privadas de Feira de Santana, uma cidade de grande porte do Estado da Bahia<sup>14</sup>.

A amostra desse estudo foi calculada pelo Programa PEPI SAMPLES considerando os seguintes parâmetros: poder estatístico de 80% e significância estatística de  $\alpha=0,05$ , capaz de detectar diferença na frequência de asma em crianças nascidas em famílias de diferentes condições socioeconômicas. Estimou-se amostra de 319 crianças, entretanto, pela disponibilidade e, sobretudo para aumentar o poder da amostra, o estudo foi realizado com 684 crianças em acompanhamento na coorte.

A amostra foi estratificada por local de nascimento das crianças em maternidades públicas e privadas. Entre as maternidades, quatro eram privadas e seis financiadas pelo SUS.

Os dados referentes às mães e crianças foram coletados através de entrevista direta com as mães nas maternidades nas primeiras horas pós-parto com as informações conferidas nos registros de prontuários. Aos seis anos de idade da criança o questionário padronizado do *International Study of Asthma and Rhinitis in Children* (ISAAC)<sup>15</sup> para asma foi respondido pelas mães em visitas domiciliares programadas, realizadas por profissionais de saúde previamente treinados.

### Variável dependente

Asma foi definida mediante a resposta afirmativa a pergunta "Seu filho teve chiado no peito nos últimos 12 meses?"

### Variáveis independentes

As variáveis socioeconômicas e ambientais avaliadas foram: sexo (masculino; feminino), peso ao nascer ( $\geq 2.500$  g;  $< 2.500$  g) idade materna no parto ( $< 20$  anos;  $\geq 20$  anos), história materna de asma (sim; não), cor da mãe (branca; não branca), paridade (primípara; múltípara), renda familiar ( $< 2$  salários mínimos;  $\geq 2$  salários mínimos), escolaridade materna (até 8 anos de estudo;  $\geq 8$  anos de estudo), profissão das mães (doméstica; outras), tabagismo materno na gestação (sim; não), número de cômodos no domicílio ( $\geq 5$  cômodos;  $< 5$  cômodos), número de pessoas que dormem no quarto com a criança ( $< 4$  pessoas;  $\geq 4$  pessoas); tabagismo passivo aos seis anos (sim; não) e convívio com cão e gato (sim; não); pneumonia alguma vez (sim; não).

As características das mães e crianças foram avaliadas por tipo de maternidades públicas ou privadas. Cálculo de frequência e diferenças de proporções foram verificadas através do teste do Qui-quadrado de Pearson, considerando como significantes valores de  $p < 0,05$ . Os fatores associados à asma em crianças nascidas em maternidades públicas e privadas foram avaliados através da análise bivariada e as variáveis que tiveram  $p \leq 0,10$  foram incluídas no modelo de regressão logística. As análises estatísticas foram realizadas através do pacote estatístico SPSS (*Statistical Package of Social Sciences*, versão 14.0).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana sob o parecer nº 04775012.8.0000.0053 de 29/10/2012.

## RESULTADOS

Das 684 crianças acompanhadas na coorte com idade de seis anos, 672 crianças foram incluídas no



estudo, sendo 12 não localizadas por mudança de endereço. Das crianças estudadas, 29,6% (199) nasceram em maternidades privadas e 70,3% (473) em maternidades públicas.

A prevalência de asma na amostra foi de 13,8% (93), sendo 15,1% (30) em crianças nascidas em maternidades privadas e 13,3% (63) em crianças nascidas em maternidades públicas.

As crianças nascidas em maternidades públicas diferiram significativamente daquelas nascidas em maternidades privadas em relação à idade materna no parto, renda familiar, tipo de moradia (número de cômodos no domicílio), grau de escolaridade e profissão das mães. As crianças nascidas em maternidades públicas foram filhas de mulheres mais jovens, com menor escolaridade e renda, que residiam em domicílios com menor número de cômodos e conviviam com maior número de pessoas dormindo no mesmo quarto com a criança aos seis anos de idade (Tabela 1). Renda familiar mais elevada esteve associada positivamente ao menor número de pessoas que dormem no quarto com a criança ( $p < 0,001$ ) e ao maior número de cômodos no domicílio ( $p < 0,001$ ).

Os fatores associados à asma na amostra sem estratificação por local do nascimento foram sexo masculino, número de pessoas que dormem no quarto com a criança maior que 4 pessoas, história materna de asma e pneumonia alguma vez. Quando os fatores de risco para asma foram avaliados por local de nascimento, as crianças nascidas em maternidades públicas do sexo masculino, com história materna de asma e de pneumonia alguma vez, tiveram maior risco para asma (Tabela 2). Nas crianças nascidas em maternidades privadas, os fatores de risco para asma foram o número de pessoas que dormem no quarto com a criança menor que 4 pessoas, pneumonia alguma vez e tabagismo materno na gestação (Tabela 3).

A análise de regressão logística confirmou os resultados da análise bivariada quanto aos fatores associadas à asma mediante o nascimento em maternidades públicas e privadas (Tabela 4).

## DISCUSSÃO

No presente estudo, a prevalência de asma foi elevada e esteve associada ao fator ambiental intradomiciliar nas crianças nascidas em maternidades privadas. A prevalência de asma é elevada na América Latina e no Brasil<sup>15,16</sup>. Estudo de coorte realizado em escolares de Pelotas por Chatkim et al. (2005) encontrou prevalência de asma de 12,8%<sup>17</sup>. A elevada prevalência de asma está relacionada ao estilo de vida moderno/urbano, o qual representa um potencial fator de risco para asma nas grandes cidades<sup>18-20</sup>.

A estratificação do local do parto em maternidades públicas e privadas no atual estudo agrupou mães que apresentaram características socioeconômicas e ambientais semelhantes a resultados de estudos prévios sobre o perfil de gestantes atendidas em diferentes serviços de saúde no Brasil<sup>12</sup>. A maior renda e escolaridade materna, no estudo atual, estiveram associadas às mães que buscavam atendimento em maternidades privadas (Tabela 1).

Os estudos sobre os fatores de risco socioeconômicos associados à asma têm resultados conflitantes. Há relato de maior frequência de asma em locais com condições socioeconômicas desfavoráveis na América Latina, associada a baixo status socioeconômico e em algumas áreas desprivilegiadas de países com alta renda *per capita*<sup>5,6</sup>. No Brasil, estudos avaliando a relação entre as condições socioeconômicas e asma encontraram resultados diferentes a depender da região estudada: enquanto no estudo de Britto et al. (2008) a baixa renda familiar não esteve associada à asma em crianças e adolescentes atendidos em serviço público de Recife-PE<sup>21</sup>, o estudo realizado em São Paulo por Benício et al. (2004) demonstrou tal associação<sup>22</sup>. A diferença encontrada entre os estudos pode ser devida a viés de diagnóstico e ao acesso a serviços de saúde. No atual estudo, a renda familiar não esteve associada à asma, entretanto o menor número de pessoas que dormem no quarto com a criança foi associado à maior renda familiar e indiretamente associado à asma. Tal achado encontra-se em consonância com a hipótese da higiene, por admitir que a exposição precoce da criança a produtos microbianos estimula resposta imunológica de proteção à atopia<sup>23</sup>. Neste caso, a menor exposição das crianças nascidas em maternidades privadas às infecções por determinados tipos de agentes infecciosos pode ter contribuído para a maior prevalência de asma nessas crianças. De acordo a teoria da epigenética, os genes sofrem alterações na regulação para adequar as células ou organismos ao meio ambiente<sup>24</sup>. No presente estudo, não se pode descartar esta possibilidade, que pode ter contribuído para a elevada prevalência de asma nas crianças nascidas nas referidas maternidades.

O tabagismo materno na gravidez pode afetar diretamente a função pulmonar da criança e aumentar o risco para asma. O tabagismo passivo também está associado a aumento na incidência de asma e a maior frequência de infecções respiratórias quando se comparam crianças expostas ou não expostas ao tabagismo<sup>25,26</sup>. No presente estudo, tabagismo materno na gestação foi fator de risco para asma.

A exposição a ácaros, barata e outros alérgenos intradomiciliares não foi avaliada no presente estudo. Entretanto, a maior frequência de asma na América Latina não é atópica. Estudo realizado no Brasil ava-

**Tabela 1 -** Características das mães e crianças nascidas em maternidades públicas e privadas

Variáveis	Total (n = 672) n (%)	Maternidades privadas (n = 199) n (%)	Maternidades públicas (n = 473) n (%)	p <sup>a</sup>
<b>Idade materna</b>				
< 20 anos	104 (15,5)	18 (9,0)	86 (18,2)	0,003 <sup>b</sup>
≥ 20 anos	568 (84,5)	181 (91,0)	387 (81,8)	
<b>Sexo</b>				
Masculino	336 (50,0)	97 (48,7)	239 (50,5)	0,673
Feminino	336 (50,0)	102 (51,2)	234 (49,5)	
<b>Peso ao nascer</b>				
< 2.500 g	30 (4,46)	9 (4,5)	21 (3,12)	0,962
≥ 2.500 g	642 (95,5)	190 (95,4)	452 (67,2)	
<b>Renda familiar</b>				
Até 2 salários mínimos	477 (70,9)	93 (46,7)	384 (81,2)	< 0,001
> 2 salários mínimos	195 (29,0)	106 (53,3)	89 (18,8)	
<b>Paridade</b>				
Primípara	336 (50,0)	110 (55,3)	226 (47,8)	0,076
Múltipara	336 (50,0)	89 (44,7)	247 (52,2)	
<b>Número de pessoas que dormem com as crianças</b>				
< 4 pessoas	645 (95,1)	193 (96,9)	448 (94,7)	0,200
≥ 4 pessoas	31 (4,61)	6 (3,0)	25 (5,3)	
<b>Escolaridade da mãe</b>				
Até 8 anos de estudo	202 (30,1)	26 (13,1)	176 (37,2)	< 0,001
> 8 anos de estudo	470 (69,9)	173 (86,9)	297 (62,8)	
<b>Cor da mãe</b>				
Branca	121 (18,0)	36 (18,1)	85 (17,9)	0,971
Não branca	551 (81,9)	163 (81,9)	388 (82,0)	
<b>História materna de asma</b>				
Sim	116 (17,3)	31 (15,6)	85 (17,9)	0,454
Não	556 (82,7)	168 (84,4)	388 (82,0)	
<b>Profissão da mãe</b>				
Doméstica	373 (55,5)	68 (34,2)	305 (64,5)	< 0,001
Outra	299 (44,4)	131 (65,8)	168 (35,5)	
<b>Número de cômodos no domicílio</b>				
≥ 5 cômodos	541 (80,4)	179 (89,9)	362 (76,5)	< 0,001
< 5 cômodos	131 (19,6)	20 (10,1)	111 (23,5)	
<b>Tabagismo materno gestação</b>				
Sim	20 (3)	9 (4,5)	11 (2,3)	0,126
Não	652 (97)	190 (95,5)	462 (97,7)	
<b>Tabagismo passivo 6 anos</b>				
Sim	94 (14)	19 (9,5)	75 (15,9)	0,031
Não	578 (86)	180 (90,5)	398 (84,1)	
<b>Convívio com cão ou gato</b>				
Sim	297 (44,2)	83 (40)	214 (45,2)	0,400
Não	375 (55,8)	116 (60)	259 (54,8)	
<b>Pneumonia</b>				
Sim	41 (6,1)	11 (45,5)	30 (30)	0,687
Não	630 (93,9)	188 (13,3)	443 (12,2)	

<sup>a</sup> Teste do Qui-quadrado; <sup>b</sup> Teste t de Student.

**Tabela 2 -** Fatores associados à asma em crianças nascidas em maternidades públicas

Variáveis	Asma (n = 63)	Ausência de asma (n = 410)	OR (IC 95%)	p <sup>a</sup>
Idade materna < 20 anos	15 (23,8%)	71 (17,3%)	1,49 (0,79 – 2,81)	0,214
Sexo masculino	40 (63,5%)	199 (48,5%)	1,84 (1,06-3,19)	0,027
Peso ao nascer < 2,500 g	3 (4,8%)	18 (4,4%)	1,08 (0,31- 3,80)	0,894
Renda familiar até 2 salários mínimos	56 (88,9%)	328 (80%)	2,00 (0,87-4,55)	0,093
Paridade primípara	31 (49,2%)	195 (47,6%)	1,06 (0,62- 1,81)	0,808
Número de pessoas que dormem com as crianças < 4 pessoas	57 (90,5%)	19 (4,6%)	2,16 (0,83-5,65)	0,106
Escolaridade da mãe até 8 anos de estudo	22 (39,4%)	154 (37,6%)	0,89 (0,51-1,55)	0,686
Cor da mãe branca	9 (14,3%)	76 (18,5%)	0,73 (0,34-1,54)	0,413
História materna de asma	22 (34,9%)	63 (15,4%)	2,95 (1,64-5,29)	< 0,001
Profissão da mãe doméstica	38 (60,3%)	267 (65,1%)	0,81 (0,47-1,40)	0,458
Número de cômodos no domicílio ≥ 5	46 (73%)	316 (77,1%)	0,80 (0,44-1,47)	0,479
Tabagismo materno na gestação	0 (0%)	11 (2,7%)	–	–
Tabagismo passivo aos 6 anos	8 (12,7%)	67 (16,3%)	0,77 (0,39-1,53)	0,461
Convívio cão ou gato	29 (13,6%)	34 (13,1%)	1,03 (0,60-1,76)	0,893
Pneumonia alguma vez	9 (14,3%)	21 (5,1%)	3,08 ( 1,34-7,08)	0,005

<sup>a</sup> Teste do Qui-quadrado; OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

**Tabela 3 -** Fatores associados à asma em crianças nascidas em maternidades privadas

Variáveis	Asma (n = 30)	Ausência de asma (n = 169)	OR (IC 95%)	p <sup>a</sup>
Idade materna < 20 anos	2 (6,7%)	16 (9,5%)	0,68 (0,14- 3,13)	0,622
Sexo masculino	18 (60,0%)	79 (46,7%)	1,70 (0,77-3,76)	0,181
Peso ao nascer < 2.500 g	2 (6,7%)	7 (4,1%)	1,65 (0,32-8,36)	0,540
Renda familiar até 2 salários mínimos	14 (46,7%)	80 (47,3%)	0,97 (0,44-2,10)	0,946
Paridade primípara	13 (43,3%)	97 (57,4%)	0,56 (0,24-1,24)	0,153
Número de pessoas que dormem com a criança < 4 pessoas	27 (90,0%)	166 (98,2%)	6,14 (1,17-32,05)	0,015
Escolaridade da mãe até 8 anos de estudo	4 (13,3%)	22 (13%)	1,02 (0,32-3,22)	0,962
Mãe de cor branca	5 (16,7%)	31 (18,3%)	0,89 (0,31-2,50)	0,826
História materna de asma	7 (23,3%)	24 (14,2%)	1,83 (0,71-4,75)	0,204
Profissão da mãe doméstica	9 (30%)	59 (34,9%)	0,79 (0,34-1,85)	0,601
Número de cômodos no domicílio ≥ 5	5 (16,7%)	15 (8,9%)	0,48 (0,16-1,45)	0,191
Tabagismo materno na gestação	5 (16,7%)	4 (2,4%)	7,04 (2,00-24,72)	0,001
Tabagismo passivo aos 6 anos	3 (10%)	16 (9,5%)	1,05 (0,32-3,40)	0,927
Pneumonia alguma vez	5 (16,7%)	6 (3,6%)	4,69 (1,52-14,4)	0,004

<sup>a</sup> Teste do Qui-quadrado; OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

**Tabela 4 -** Fatores associados à asma na análise multivariada

Variáveis	OR (IC 95%) ajustado	p
<b>Maternidades privadas</b>		
Pneumonia alguma vez	7,27 (2,01-26,26)	0,024
Tabagismo materno na gestação	9,30 (2,22-38,89)	0,002
Número de pessoas que dormem no quarto < 4	6,46 (1,11-37,57)	0,037
<b>Maternidades públicas</b>		
Sexo masculino	1,91 (1,09-3,35)	0,022
Pneumonia alguma vez	2,87 (1,22-6,76)	0,015
Asma nos pais	2,04 (1,16-3,58)	0,012

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança.

liando fatores de risco intradomiciliares para asma e rinite encontrou tabagismo materno na gestação, tabagismo passivo e mofo visível nas paredes como fatores de risco para asma e rinite alérgica<sup>27</sup>.

Este estudo confirma a hereditariedade como fator de risco independente para asma<sup>28,29</sup>. Asma materna aumentou o risco para asma nas crianças nascidas em maternidades públicas e privadas, entretanto fatores relacionados ao ambiente podem ter contribuído para a elevada prevalência de asma encontrada principalmente nas crianças nascidas em maternidades privadas. O fator limitante do estudo refere-se ao tipo de desenho do estudo não poder inferir causalidade.

Conclui-se que a asma teve elevada prevalência. Fatores socioeconômicos maternos não estiveram associados à asma, entretanto o menor número de pessoas que dormem no quarto com a criança, tabagismo materno na gestação e pneumonia alguma vez constituíram fatores de risco ambiental associado à asma, reforçando o argumento da hipótese da higiene.

## REFERÊNCIAS

- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic conjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Two repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733-43.
- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz C, ISAAC - Grupo Brasileiro. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) - Fase 3. *Arch Pediatr Urug*. 2008;79:168-74.
- Poyser MA, Nelson H, Ehrlich RI. Socioeconomic deprivation and asthma prevalence and severity in young adolescents. *Eur Respir J*. 2002;19:892-8.
- Metsälä J, Kilkkinen A, Kaila M, Tapanainen H, Klaukka T, Gissler M. Perinatal Factors and the Risk of Asthma in Childhood - A Population-based Register Study in Finland. *Am J Epidemiol*. 2008;168:170-8.
- Fattore GL, Santos CAT, Barreto ML. Social determinants of childhood asthma symptoms: an ecological study in urban Latin America. *J Community Health*. 2013;39:355-62.
- Almqvist C, Pershagen G, Wickman M. Low socio-economic status as a risk factor for asthma, rhinitis and sensitization at 4 years in birth cohort. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:612-8.
- Cunha SS, Pujades-Rodrigues M, Barreto ML, Genser B, Rodrigues LC. Ecological study of socio-economic indicators and prevalence of asthma in schoolchildren in urban Brazil. *BMC Public Health*. 2007;7:205-11.
- Bisgaard H, Hearnsmans MN, Buchwald F, Loland L, Halkejaer LB, Bonnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med*. 2007;357:1487-95.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259-60.
- Pitrez PM, Stein RT. Asma na América Latina: o alvorecer de uma nova epidemia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:378-83.
- Carvalho IE, Mello MB, Morais SS, Silva JLP. Fatores associados ao acesso anterior a gestação a serviços de saúde a adolescentes gestantes. *Cad Saude Pública*. 2008;42:886-94.
- Ribeiro NM, Costa MBC, Monteiro FCJ, Brito LMO, Lamy ZC, Nina VJS. Aspectos relacionados à escolha do tipo de parto: um estudo comparativo entre uma maternidade pública e outra privada, em São Luís, Maranhão, Brasil. *Cad Saude Pública*. 2009;25(7):1587-96.
- Medonza-Sassi, Béria JU. Health services utilization: a systematic review of related factors. *Cad Saude Pública*. 2001;17:819-32.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=291080>.
- ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351:1225-32.
- Pitrez PM, Stein RT. Asthma in Latin America: the dawn of a new epidemic. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:378-83.
- Chatkin MN, Menezes AMB. Prevalência e fatores de risco para asma em escolares de uma coorte no Sul do Brasil. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:411-5.

18. Nicolau N, Siddique N, Custovic A. Allergic disease in urban and rural populations: increasing prevalence with increasing urbanization. *Allergy*. 2005;60:1357-60.
19. Viinanen A, Munhbayarlah S, Zevgee T. Prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and allergic sensitization in Magnolia. *Allergy*. 2005;60:1370-7.
20. Weinber EG. Urbanization and childhood asthma: an African prospective. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:224-31.
21. Britto MCA, Freire EFC, Bezerra PGM, Brito RCCM, Rego JC. Baixa renda como fator de proteção contra asma e adolescentes usuários do Sistema Único de Saúde. *J Pneumol* 2008;34:251-5.
22. Benicio MG, Ferreira MU, Cardoso MR, Konno SC, Monteiro CA. Wheezing conditions in early childhood: prevalence and risk factors in the city of São Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ*. 2004;82:516-22.
23. Bodner C, Godden D, Seaton A. Family size, childhood infections and atopic diseases. *Thorax*. 1998;53:28-32.
24. Kim JK, Samaranyake M, Pradhan S. Epigenetic mechanisms in mammals. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66:596-12.
25. Harlap S, Davies AM. Infant admissions to hospital and maternal smoking. *Lancet*. 1974;1:529-36.
26. Martinez FD, Cline M, Burrow B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics*. 1992;89:21-6.
27. Paschoalini AS, Radicchi ALA, Camargos PAM, Ribeiro JD, Gontijo ED. Fatores de risco associados à rinite alérgica e à asma em crianças. *Braz J Allergy Immunol*. 2013;1:14-22.
28. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA. Parental history and risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med*. 1988;158:176-81.
29. Pinto LA, Stein R, Ribeiro JD. Associação genética da asma e sibilância induzida por vírus: uma revisão sistemática. *J Bras Pneumol*. 2009;35:1220-6.

5.4.3 Artigo 3 Bronquiolite viral aguda e risco de asma em escolares: análise de corte transversal em uma coorte de recém-nascidos brasileiros.

Submetido ao Jornal de Pediatria

Indexado as bases de dados: MEDLINE, SciELO, EMBASE/Excerpta Medica, Medical Research Index, University Microfilms International, LILACS, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), Data Bases, Science Citation Index Expanded, Journal Citation Reports/Science.

2016-04-20 16:44 GMT-03:00 Jornal de Pediatria <[jped@jped.com.br](mailto:jped@jped.com.br)>:

Ms. Ref. No.: JPED-D-16-00225

Title: Bronquiolite viral aguda e risco de asma em escolares: Análise de corte transversal em uma coorte de recém-nascidos brasileiros.

Jornal de Pediatria

Dear HELI,

Your submission "Bronquiolite viral aguda e risco de asma em escolares: Análise de corte transversal em uma coorte de recém-nascidos brasileiros." has been assigned manuscript number JPED-D-16-00225.

To track the status of your paper, please do the following:

1. Go to this URL: <http://ees.elsevier.com/jped/>
2. Enter your login details
3. Click [Author Login]

This takes you to the Author Main Menu.

4. Click [Submissions Being Processed]

Thank you for submitting your work to Jornal de Pediatria.

Kind regards,

Cristine Henderson Severo

Receiving Ed/Office

Jornal de Pediatria

**Bronquiolite viral aguda e risco de asma em escolares: análise de corte transversal em uma coorte de recém-nascidos brasileiros.**

**Bronquiolite viral aguda e risco de asma**

Heli V Brandão,<sup>1</sup> Graciete O Vieira,<sup>2</sup> Tatiana O Vieira,<sup>3</sup> Álvaro A Cruz,<sup>4</sup> Armênio C Guimarães,<sup>5</sup> Carlos Teles,<sup>6</sup> Paulo AM Camargos,<sup>7</sup> Constança MS Cruz<sup>8</sup>.

<sup>1</sup>Professora Assistente de Pediatria da Universidade Estadual de Feira de Santana.

E-mail: [helivb.fsa@gmail.com](mailto:helivb.fsa@gmail.com)

<sup>2</sup>Professora Titular de Pediatria da Universidade Estadual de Feira de Santana.

Email: [gracieteovieira@gmail.com](mailto:gracieteovieira@gmail.com)

<sup>3</sup>Professora Adjunta de Pediatria da Universidade Estadual de Feira de Santana.

E-mail: [tatianaovieira@gmail.com](mailto:tatianaovieira@gmail.com)

<sup>4</sup>Coordenador do Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia.

E-mail: [cruz.proar@gmail.com](mailto:cruz.proar@gmail.com)

<sup>5</sup>Professor Titular da Pós Graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

E-mail: [armenioguimaraes17@gmail.com](mailto:armenioguimaraes17@gmail.com)

<sup>6</sup>Professor Adjunto da Universidade Estadual de Feira de Santana.

E-mail: [cartlosteles@yahoo.com.br](mailto:cartlosteles@yahoo.com.br)

<sup>7</sup>Professor Titular de Pediatria da Universidade Federal de Minas Gerais.

E-mail: [pauloamcamargos@yahoo.com.br](mailto:pauloamcamargos@yahoo.com.br)

<sup>8</sup>Professora Adjunta da Pós Graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Humana.

Coordenadora de Pesquisa Multidisciplinar do Hospital Santo Antonio, Obras Sociais Irmã Dulce. E-mail: [constancacruz@yahoo.com.br](mailto:constancacruz@yahoo.com.br)

**Todos os autores possuem currículo cadastrado na plataforma lattes**

**Todos os autores concordam com as normas de copyright**

**Instituição de vinculação:** Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública /UEFS

**Declaração de conflito de interesse:** Nada a declarar

**Número total de palavras:** 2387

**Número de palavras do resumo:** 248

**Número de tabelas:** 4

**Autor responsável pela correspondência e contato pré publicação:**

Heli V Brandão

Endereço: Rua Marechal Castelo Branco 597, Capuchinhos

Feira de Santana- Bahia

CEP: 44076-020

E-mail: [helivb.fsa@gmail.com](mailto:helivb.fsa@gmail.com); Telefone: 55 (75) 8846-2066



## Resumo

**Objetivo:** Verificar se a ocorrência de bronquiolite viral aguda (BVA) no primeiro ano de vida constitui fator de risco para asma aos seis anos de idade considerando a história parental de asma. **Métodos:** Estudo de corte transversal aninhado a uma coorte de nascidos vivos. O questionário padronizado do International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC) foi aplicado às mães para identificar asma nas crianças na idade de seis anos. O diagnóstico de BVA foi realizado por relato materno de diagnóstico médico e/ ou presença de sintomas de coriza acompanhados de tosse, taquipnéia e dispnéia quando os participantes tinham 3, 6, 9 e 12 meses. Dados socioeconômicos, ambientais, história parental de asma e referentes à gestação foram coletadas nas primeiras 72 horas de vida do recém-nascido e em visitas domiciliares prospectivas por entrevistadores treinados. Associação entre BVA e asma foi avaliada por análise de regressão logística e potencial efeito modificador da história parental verificada pela introdução do termo de interação no modelo de regressão logística ajustada. **Resultados:** Prevalência de BVA no primeiro ano de vida foi 68,6% (461). A ocorrência de BVA foi fator de risco para asma aos seis anos de idade em crianças com história parental de asma OR: 3,90 IC95% (1,36-11,1), efeito modificador  $p < 0,001$ . História parental de asma OR: 2,07 IC95% (1,29-3,30) e sexo masculino OR: 1,69 IC95% (1,06-2,69) foram outros fatores de risco identificados para asma. **Conclusão:** A BVA no primeiro ano de vida representou risco para asma em crianças com história parental de asma.

**Palavras chave:** Asma. Fatores de risco. Bronquiolite viral. Crianças

## Abstract

**Objective:** Objective: To verify if the occurrence of acute viral bronchiolitis (AVB) in the first year of life constitutes a risk factor for asthma at age six considering a parental history of asthma. **Methods:** cross-sectional study nested in a cohort study of live births. A standardized questionnaire of the International Study of Asthma and Allergies in children (ISAAC) was applied to the mothers to identify asthma in children at the age of six years. AVB diagnosis was performed by maternal report medical diagnosis and/ or presence of symptoms of coryza accompanied by cough, tachypnea and dyspnea when participants were 3, 6, 9 and 12 months. Socioeconomic data, environmental, parental history of asthma and related to pregnancy were collected in the first 72 hours of life of newborn and in prospective home visits by trained interviewers. Association between AVB and asthma was evaluated by logistic regression analysis and potential effect modifier verified by the introduction of interaction term in the logistic regression model adjusted. **Results:** Prevalence of AVB in the first year of life was 68.6% (461). The occurrence of AVB was a risk factor for asthma at six years of age in children with parental history of asthma OR: 3.90 95% CI (1.36-11.1), effect modifier  $p < 0.001$ . Parental history of asthma OR: 2.07 95% CI (1.29-3.30) and male sex OR: 1.69 95% CI (1.06-2.69) were other identified risk factors for asthma. **Conclusion:** The BVA in the first year of life represented a risk for asthma in children with parental history of asthma.

**Key Words:** Asthma. Risk factors. Viral bronchiolitis. Child.

## **Introdução**

A asma é a doença crônica de maior prevalência em crianças e ocasiona elevada demanda por atendimentos em serviços de emergência e hospitalizações (1,2) com impacto negativo na qualidade de vida de crianças e adultos. (3)

Vários estudos têm demonstrado associação entre bronquiolite, sibilância recorrente e asma. (4,5) Bronquiolite viral aguda (BVA) é a doença viral mais comum das vias aéreas inferiores em lactentes, caracterizada por inflamação, edema e necrose de células epiteliais de pequenas vias aéreas com aumento de produção de muco e broncoespasmo e de diagnóstico eminentemente clínico (6).

A BVA tem como patógenos o vírus sincicial respiratório (VSR), rinovírus, influenza A e B, parainfluenza, metapneumovírus, adenovírus, papilomavírus e bocavírus (7). O VSR é o patógeno mais comum, responsável por 70% dos episódios de bronquiolite em crianças menores de 2 anos. Alterações na resposta imune das crianças com predisposição genética para asma acometidas por BVA causadas pelos VSR e rinovírus estão implicadas nesta associação vírus/asma (8,9,10). Reinfecções são comuns durante os dois primeiros anos de vida da criança. (11) No Brasil, o VSR é responsável por 31,9 a 64% das internações por BVA (12,13) e co-infecções ocorrem em 40% dos casos, sendo o rinovírus o agente mais comum (14).

Apesar das evidências da associação entre BVA e manifestações clínicas da asma, são escassos os estudos que avaliem a ação da predisposição genética nesta associação. Assim, o papel da BVA como marcador de asma em crianças com predisposição genética para desenvolver asma a médio e longo prazo não é conhecida com exatidão.

O objetivo deste estudo foi verificar a associação entre BVA no primeiro ano de vida e asma na criança aos seis anos de idade, conforme a história parental de asma e outras

variáveis de confundimento, em uma coorte de nascidos vivos na cidade de Feira de Santana-Bahia.

### **Métodos**

O estudo de corte transversal foi conduzido em uma cidade de grande porte do Nordeste do Brasil a partir de dados de uma coorte de nascidos vivos. A coorte foi constituída entre abril de 2004 a março de 2005 com inclusão consecutiva de nascidos vivos de todos os 10 hospitais da cidade de Feira de Santana, filhos de mães residentes na cidade. Os dados utilizados para o atual estudo foram relativos aos coletados na maternidade e em quatro visitas domiciliares realizadas no primeiro ano de vida (3,6,9 e 12 meses) e aos seis anos.

Os critérios de inclusão para o estudo foram mães e filhos residentes na referida cidade; mães de recém nascidos que não tiveram complicações perinatais; recém nascidos que não foram internados no berçário por período maior que 24hs.

Os critérios de não inclusão foram crianças nascidas de mães que apresentaram problemas de saúde que contra-indicassem a amamentação ao seio materno e mães que foram separadas judicialmente de seus filhos.

### **Instrumento de coleta de dados**

As crianças que deram entrada na coorte ao nascimento foram seguidas mensalmente, por profissionais de saúde previamente treinados, com entrevistas domiciliares mensais nos primeiros seis meses de vida e a seguir em idades programadas.

### **Amostra**

O cálculo do tamanho amostral foi realizado em 2 etapas, a saber, o cálculo da amostra para estimar a prevalência de asma em escolares e em seguida o cálculo da amostra para identificar os preditores independentes de asma.

O cálculo da amostra da prevalência de asma no atual estudo foi realizado pelo programa PEPI SAMPLE utilizando os seguintes parâmetros: prevalência estimada de asma

em escolares de 20%, intervalo de confiança a 95% e precisão de 1,25% em torno da prevalência estimada da população. O resultado final revelou a necessidade de se estudar 202 crianças, tendo-se acrescido a esse total, uma perda presumível de 20%, perfazendo um total de 223 sujeitos.

Para identificar bronquiolite como preditor de asma, o cálculo da amostra foi realizado com o programa OpenEpi (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, version 2.3.1), adotando os seguintes parâmetros: intervalo de confiança a 95%, poder estatístico de 80%, estimativa de risco relativo de 2, considerando a prevalência de asma em não expostos de 5% e expostos a infecções respiratórias de 10%. Neste último cálculo o número da amostral mínimo encontrado foi de 642.

Entre os dois cálculos, optou-se por aquele que indicou maior número de participantes (642 indivíduos). Entretanto foram incluídas no estudo todas as 684 crianças com seis anos de idade em acompanhamento na coorte.

### **Variáveis**

O critério para definição de asma ativa aos seis anos de idade foi obtido mediante a aplicação do questionário padronizado do estudo ISAAC (15) às mães conforme resposta afirmativa à questão: seu filho teve “chiado no peito” nos últimos 12 meses?

O critério de diagnóstico clínico de BVA seguiu a definição da Academia Americana de Pediatria (16), ou seja, coriza acompanhada por taquipneia, tosse, dispnéia e intensificação das manifestações respiratórias como batimentos de asa do nariz e tiragem intercostal e ou subcostal. Assim, esta afecção foi considerada quando a mãe da criança respondeu afirmativamente que seu filho teve uma doença respiratória e o médico informou como diagnóstico BVA ou relatou os sintomas de coriza, acompanhados de tosse, taquipneia, dispnéia aos 3,6,9 e 12 meses de vida.

### **Covariáveis**

As demais covariáveis foram: idade gestacional (<37 semanas,  $\geq$  37 semanas); paridade (primípara, múltipara); renda familiar (< 2 salários mínimos,  $\geq$  salários mínimos); escolaridade materna (< 8 anos de escolaridade,  $\geq$  8 anos de escolaridade); sexo (masculino, feminino); peso ao nascer (<2.500g,  $\geq$  2.500g); número de cômodos no domicílio (<5 cômodos,  $\geq$  5 cômodos); número de pessoas que dormem no quarto com a criança (< 4 pessoas,  $\geq$  4 pessoas); tabagismo materno na gestação (sim, não); presença de cão ou gato no domicílio (sim, não); frequência em creche até os dois anos (sim, não); tráfego de caminhões na rua de residência (sim, não); aleitamento materno exclusivo até o terceiro mês (sim, não); aleitamento materno exclusivo até o quarto mês (sim, não). As informações sobre dados clínicos das mães foram coletados logo após o nascimento nas maternidades e conferida por consulta ao respectivo prontuário médico.

A história parental de asma foi considerada através da resposta das mães a pergunta: “O pai ou a mãe da criança tem/teve asma?” (sim; não).

### **Análise estatística**

A frequência das características sociodemográficas foi calculada e o teste  $\chi^2$  utilizado para comparar proporções, considerando significativo p-valor <0,05. Modelos de regressão logística multivariada foram utilizados, para avaliar fatores associados à asma aos seis anos de idade e a BVA aos 3, 6, 9 e 12 meses de vida, considerando as principais variáveis confundidoras e as que tiveram p-valor  $\leq$ 0,10 na análise bivariada.

O efeito modificador da história parental de asma na associação entre BVA e asma foi verificada pela inclusão do termo de interação entre história parental de asma e BVA na análise de regressão logística multivariada. As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences, versão 14.0)

## Aspectos éticos

O Projeto e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana sob o parecer CAAE 04775012.8.0000.0053 de 29/10/2012.

## Resultados

Participaram do estudo 672 (98,2%) das 684 crianças elegíveis, sendo que 12 crianças não foram localizadas por mudança de endereço. Foram avaliados 30 participantes a mais que a amostra previamente definida. A prevalência de asma ativa foi de 13,8%.

As características clínicas e demográficas da amostra estão representadas na Tabela 1. A maioria das crianças dormiam em quartos com menos de quatro pessoas e eram filhos de pais que não tinham antecedentes de asma.

Os fatores de risco para asma na análise de regressão logística multivariada foram sexo masculino, história parental de asma; BVA aos 3, 12 meses e no 1º ano de idade (Tabela 2).

A frequência de BVA no primeiro ano de vida foi de 461 episódios (68,6%), sendo 75 (11,5%) no primeiro, 136 (20,3%) no segundo, 114 (16,9%) no terceiro e 136 (20,3%) no quarto trimestre. A frequência de BVA/criança no primeiro ano de vida de um episódio foi de 234, dois episódios 83 e três ou mais episódios 15. A frequência de BVA não esteve associada à asma na idade de seis anos (Tabela 3).

A prevalência de aleitamento materno exclusivo até o terceiro mês de vida entre as crianças foi 36,4% (248), representando proteção para BVA, OR=0,49 IC 95% (0,28-0,84);  $p=0,009$ . Aleitamento materno exclusivo até o quarto mês não representou proteção para bronquiolite aos 6 meses, OR: 0,76 IC95% (0,42-1,16), 9 meses OR: 1,19 IC95% (0,74-1,93) e aos 12 meses de vida da criança OR: 0,08 IC95% (0,94-2,29).

Houve efeito modificador da história parental de asma na associação entre bronquiolite e asma; aos 3, 6, 9, 12 meses e no 1º ano. BVA aos 12 meses e no 1º ano de vida foi fator de risco para asma nas crianças com história parental de asma, OR: 3,90 IC95% (1,36-11,1) e OR 2,66 IC95% (1,10-6,40); efeito modificador  $p < 0,001$  e  $p = 0,028$  respectivamente (Tabela 4).

### **Discussão**

O presente estudo demonstra que BVA no quarto trimestre de vida foi fator de risco para asma em crianças com predisposição genética para asma. As infecções respiratórias por vírus e BVA são mais frequentes em lactentes e têm sido associadas a risco de asma por estarem relacionadas à sua patogênese e desencadear exacerbações (17,18). Embora algumas infecções por vírus influenza e parainfluenza possam inibir o desenvolvimento de asma, a despeito de repetidas infecções respiratórias de vias aéreas superiores nos dois primeiros anos de vida da criança, outras infecções por VSR e rinovírus podem favorecer o aparecimento de asma e atopia. (7,19)

Evidências demonstram que BVA pelo VSR e rinovírus na infância está associada a risco de desenvolvimento de asma e sensibilização alérgica aos sete anos de vida (6,20). As hipóteses para explicar os mecanismos imunológicos envolvidos na relação entre infecção viral, dispneia persistente e asma são várias: 1. indução da típica inflamação de asma alérgica pela diferenciação do linfócito T em Th2; ativação pelo vírus sincicial respiratório de células epiteliais; eosinófilos, neutrófilos e macrófagos com produção de citocinas pró-inflamatórias (histamina, leucotrienos, prostaglandinas e triptase). 2. elevação do nível de IL-4 e redução do IFN-gama, comprovado pela presença de teste alérgico positivo e anticorpos IGE específicos nas crianças com BVA. 3. hiperatividade brônquica mediada por células inflamatórias e neuropeptídeos de fibras C- sensitivas decorrentes do aumento da inflamação brônquica (21). Outros fatores de risco para asma na criança podem estar relacionados à associação



bronquiolite-asma, como a presença de pequenas vias aéreas predominante em crianças do sexo masculino, podendo predispor à dispnéia durante infecções por vírus e desenvolvimento de asma. (22)

Há poucos estudos considerando o efeito modificador da história parental de asma na associação entre BVA pelo VSR e rinovírus e desenvolvimento de asma em crianças. Assim, Carroll e et al. demonstraram que o rinovírus esteve associado à infecção de maior gravidade em crianças de mães com asma atópica (23). Da mesma forma, Jung et al. demonstraram, através de genotipagem, que houve efeito modificador de TLR4 (rs1927911), CD14 (rs2569190) e IL-13 (rs20541) na associação entre asma e BVA em crianças coreanas; o risco de desenvolvimento de asma após BVA foi significativamente mais elevado nas crianças que tinham um dos três polimorfismos descritos acima. (24). É bem conhecido que a história parental de asma é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de asma (25) e no atual estudo exerceu um importante efeito modificador na associação entre BVA e asma.

Estudo realizado na América Latina para verificar a relação entre infecções por vírus e asma em crianças de 4 a 13 anos, não evidenciou associação entre asma atópica e não atópica pelos vírus herpes simples, varicela zoster, Epstein Barr e hepatite A (26), vírus não relacionados a infecções do trato respiratório inferior. As infecções por vírus herpes simples e Epstein Barr em crianças ocasionaram atenuação da resposta de hipersensibilidade imediata verificada pelo prick teste para aeroalergenos. O resultado deste estudo demonstrou que infecção viral comum da criança esteve associada à atenuação da resposta de hipersensibilidade imediata, mas não a doença clínica (26).

A média de prevalência no Brasil de aleitamento materno exclusivo até o quarto mês é de 21,6% declinando para 9,7% no sexto mês. (27) No atual estudo, tivemos prevalência de amamentação exclusiva no quarto mês de vida de 20,4% compatível com a média nacional e este fato pode ter contribuído para proteger contra o risco de BVA e posterior asma nas

crianças na idade de três meses em aleitamento materno exclusivo, de acordo o demonstrado no estudo de Kull e et al.(28)

O sexo masculino e a hereditariedade também representaram fatores de risco para asma no estudo atual. O maior risco de asma no sexo masculino de 2,4 vezes comparado ao sexo feminino em escolares foi também encontrado no estudo de Casagrande e et al. e pode ser justificada pelo menor calibre das vias aéreas de meninos comparado a meninas, nesta faixa etária, e que desaparece na adolescência. (29,30) Estudos têm demonstrado a importância de ter pais com asma como principal fator de risco para asma. (25)

Algumas limitações inerentes a estudo de corte transversal como o viés de memória foi minimizado no nosso estudo por ser um estudo realizado em uma coorte prospectiva de crianças. O diagnóstico de asma, utilizando o questionário do estudo ISAAC foi padronizado e validado no Brasil, utilizado para medir a prevalência mundial de sintomas de asma e doenças alérgicas em crianças de idade escolar, com perguntas limitadas a sintomas no último ano, reduzindo assim o viés de memória, tal como a pergunta sobre a história de asma nos pais. O diagnóstico de BVA realizado através de informações das mães sobre o diagnóstico médico e a presença de sintomas do trato respiratório é passível de erros; entretanto a informação foi coletada a cada trimestre no primeiro ano de vida o que reduz o viés de memória. A não realização de exames sorológicos para identificação de vírus constituiu também uma limitação do atual estudo.

## **Conclusão**

A BVA no 1º ano de vida foi fator de risco para asma em crianças com história parental de asma. A adoção de medidas de prevenção e controle de infecções respiratórias pelo VSR e rinovírus, tais como a vacinação para VSR e evitar o contágio com orientação para lavagem das mãos e evitar locais de aglomeração de pessoas devem ser ampliadas e intensificadas pelos órgãos públicos de saúde, sobretudo para crianças com história parental

de asma, com o objetivo de obter redução na morbimortalidade da bronquiolite, assim como na redução da prevalência de asma.

### Referências Bibliográficas

- 1.Brandão HV, Cruz CS, Pinheiro MC, Costa EA, Guimarães A, Souza-Machado A, Cruz AA. Fatores de risco para visitas à emergência por exacerbações de asma em pacientes de um programa de controle da asma e rinite alérgica em Feira de Santana, BA. *J Bras Pneumol* 2009;35(12):1168-1173.
- 2.Brandão HV, Cruz CMS, Santos IS, Ponte EV, Guimarães A, Cruz AA. Hospitalizations for asthma: impact of a program for the control of asthma and allergic rhinitis in Feira de Santana, Brazil. *J Bras Pneumol* 2009;35(8):723-729.
- 3.Franco R, Nascimento HF, Cruz AA, Santos A, Ponte EV, Souza-Machado A, Rodrigues L, Barreto ML. The economic impact of severe asthma to low-income families. *Allergy* 2009; 64:478-483.
4. Garcia-Garcia ML, Calvo RC, Del Rosal R T. Pediatric Asthma and Viral Infection. *Arch Bronconeumol* 2016; 2896(15): 479-2.
5. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2010;125 (6):1202-5.
6. Agency for Healthcare Research and Quality. Management of Bronchiolitis in Infants and Children. Evidence Report/Technology Assessment No. 69. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2003. AHRQ Publication No. 03- E014
7. Lee KK, Hegele RG, Manfreda J, et al. Relationship of early childhood viral exposures to respiratory symptoms, onset of possible asthma and atopy in high risk children: The Canadian asthma primary prevention study. *Pediatr Pulmonol.*2007;42(3): 290–7.
8. Illi S, Von Mutis E, Susanne L, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322:390-395
9. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr.Infect.Dis.J* 2003;2276-82.
10. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2000;161:1501-07.
11. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979 –1997. *J Infect Dis.*2001;183:16-22.

12. Riccetto AG, Ribeiro JD, Silva MT, Almeida RS, Arns CW, Baracat EC. Respiratory syncytial virus (RSV) in infants hospitalized for acute lower respiratory tract disease: incidence and associated risks. *Braz J Infect Dis*.2006;10:357-6.1.
13. Salomão Junior JB, Gardinassi LG, Simas PV, Bittar CO, Souza FP, Rahal P, et al. Human respiratory syncytial virus in children hospitalized for acute lower respiratory infection. *J Pediatr* 2011;87:219-24.
14. Nascimento MS, Souza AV, Ferreira AV, Rodrigues JC, Abramovici S, Silva Filho LV. High rate of viral identification and coinfections in infants with acute bronchiolitis. *Clinics* 2010;65:1133-7.
15. Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investing Allergol Clin Immunol* 1998;8(6):376-82.
16. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118(4):1774–93.
17. Jartti T, Korppi M. Rhinovirus-Induced Bronchiolitis And Asthma Development. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(4): 350-5.
18. Walton RP, Johnston SL. Role of respiratory viral infections in the development of atopic conditions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8(2):150-3.
19. Message SD, Johnston SL. Viruses in asthma. *British Medical Bulletin* 2002;61:29-43.
20. Emuzyte R, Firantiene R, Petraityte R, Sasnauskas K. Human rhinoviruses, allergy, and asthma: a clinical approach. *Medicina* 2009;45(11):839-47.
21. Lorente F, Laffond E, Moreno E, Dávila I. Viral Infection And Asthma: Immunologic Mechanisms. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29(3):126-33
22. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, et al. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:231-7.
23. Carroll KN, Gebretsadik T, Minton P, Woodward K, Liu Z, Miller EK, Williams JV, Dupont WD, Hartert TV. Influence of maternal asthma on the cause and severity of infant acute respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(5):1236-42.
24. Jung YH, Seo JH, Kim HY, Kwon JW, Kim BJ, Kim HB, Lee SY, Jang GC, Song DJ, Kim WK, Shim JY, Hong SJ. The relationship between asthma and bronchiolitis is modified by TLR4, CD14, and IL-13 polymorphisms. *Pediatr Pulmonol* 2015;50(1):8-16.
25. Sarafino PS, Jarret G. Genetic factors in the presence, severity, and triggers of asthma. *Arch Dis Childhood* 1995;73:112-6.
26. Veiga RV, Cunha SS, Dattoli VCC, Cruz AA, Cooper PJ, Rodrigues LC e et. Chronic vírus infections supress atopy but not asthma in a set of children from a large latin american city: a cross-section study. *BMC Pulmonary Medicine* 2011;11:24-31.

27. Ministério da Saúde. Prevalência do aleitamento materno nas capitais brasileiras e Distrito Federal. Brasília: Anuário Estatístico de Saúde do Brasil, 2001. Disponível em <http://www.aleitamento.org.br/tendenciasalc.htm>. (acessado em 20/mar/2016).
28. Inger Kull RN, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M, Breastfeeding reduces the risk of asthma during the 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(4):755-60.
29. Casagrande RDC, Pastorino AC, Souza RGL, Leone C, Solé D, Jacob CA. Prevalência de asma e fatores de risco em escolares. *Rev Saúde Pública* 2008;42(3):517-23.
30. Sánchez-Lerma B, Morales-Chirivella FJ, Peñuelas I, Guerra CB, Lugo FM, Aguinaga-Ontoso I, et al. High prevalence of asthma and allergic diseases in children aged 6 and 7 years from the Canary Islands: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(5):383-90.

Tabela 1. Características da amostra e associação das variáveis com asma (n=672)

Variáveis	N (%)	OR IC95%	P*
<b>Sexo</b>			
Masculino	336 (50,0)	1,79(1,14-2,81)	0,010
Feminino	336 (50,0)		
<b>Peso ao nascer</b>			
<2500gr	30 (4,5)	1,25(0,40-3,37)	0,646
≥2500gr	642 (95,5)		
<b>Idade gestacional</b>			
<37 semanas	28 (4,2)	0,46(0,10-2,00)	0,295
≥ 37 semanas	644 (95,8)		
<b>Renda familiar</b>			
Até 2 sal mínimo	477 (71,0)	1,28(0,77-2,12)	0,326
>2 sal mínimo	195 (29,0)		
<b>Escolaridade da mãe</b>			
Até 8 anos de estudo	202 (30,1)	0,88(0,54-1,44)	0,634
> 8 anos de estudo	470 (69,9)		
<b>Paridade</b>			
Primípara	336 (50,0)	0,88(0,56-1,36)	0,576
Múltipara	336 (50,0)		
<b>Aleitamento materno exclusivo terceiro mês de vida</b>			
Sim	248 (36,8)	0,93(0,59-1,47)	0,760
Não	424 (63)		
<b>Aleitamento materno exclusivo quarto mês de vida</b>			
Sim	137 (20,4)	1,08(0,63-1,84)	0,773
Não	535 (79,6)		
<b>Tabagismo materno na gestação</b>			
Sim	20 (3,0)	2,13(0,75-6,02)	0,142
Não	652 (97,0)		
<b>Pessoas que dormem no quarto da criança</b>			
<4 pessoas	641 (95,4)	2,71(1,20-6,09)	0,012
≥4 pessoas	31 (4,6)		
<b>Cômodos no domicílio</b>			
< 5 cômodos	541 (80,5)	0,74(0,44-1,26)	0,275
≥ 5 cômodos	131 (19,5)		
<b>Frequentou creche até os dois anos</b>			
Sim	104 (15,5)	0,69(0,35-1,34)	0,277
Não	568 (84,5)		
<b>Cão ou gato em casa</b>			
Sim	297 (44,2)	0,99(0,77-1,27)	0,982
Não	375 (55,8)		
<b>Tráfego de caminhão na rua domicílio</b>			
Sim	341 (50,7)	1,02(0,85-1,22)	0,814
Não	331 (49,3)		
<b>História parental de asma</b>			
Sim	180 (26,8)	2,01(1,27-3,17)	0,002
Não	492 (73,2)		

\* Teste do  $\chi^2$

Tabela 2. Fatores associados à asma na análise de regressão logística (n=672)

Variáveis	OR (IC95%)	P*	OR (IC95%) ajustado	P**
Sexo masculino	1,79 (1,14-2,81)	0,010	1,69 (1,06-2,69)	0,025
Bronquiolite 3meses	1,82 (1,00-3,38)	0,047	1,76 (0,95-3,27)	0,007
Bronquiolite 6meses	1,09 (0,63-1,86)	0,749	1,08 (0,62-1,86)	0,772
Bronquiolite 9meses	1,20 (0,68-2,10)	0,513	1,02 (0,57-1,82)	0,930
Bronquiolite 12meses	2,71 (1,49-4,91)	0,011	2,42 (1,31-4,46)	0,004
Bronquiolite 1º ano	1,31 (1,00-1,72)	0,028	1,59 (1,01-2,53)	0,040
História parental de asma	2,01 (1,27-3,17)	0,002	2,07 (1,29-3,30)	0,002
Número pessoas dormem no quarto da criança >4	2,71 (1,20-6,09)	0,012	2,31 (0,99-5,40)	0,051

\*Teste  $\chi^2$ 

\*\*Teste de regressão logística multivariada ajustada para sexo, BVA, história parental de asma, número de pessoas que dormem no quarto com a criança, tabagismo materno na gestação.

Tabela 3. Frequência de episódios de BVA e associação com asma

Frequência de BVA	%	OR (IC95%)	P*	OR (IC95%) ajustado	P**
1 episódio	34,8	1,15(0,73-1,81)	0,540	1,19(0,75-1,89)	0,454
2 episódios	12,3	1,73(0,96-3,12)	0,610	1,58(0,87-2,88)	0,132
3 e mais episódios	2,2	1,57(0,43-5,69)	0,485	1,27(0,33-4,83)	0,717

\*Teste  $\chi^2$

\*\*Teste de regressão logística multivariada ajustada para sexo, história parental de asma, número de pessoas que dormem no quarto com a criança, tabagismo materno na gestação



Tabela 4. Associação entre BVA e asma de acordo a história parental de asma

Variables	Sem história parental de asma (n=496)		História parental de asma (n= 176)		Efeito modificador valor p
	OR (95% CI) Crua	OR (95% CI) Ajustada	OR (95% CI) Crua	OR (95% CI) *Ajustada	
Bronquiolite aos 3meses	1,35 (0,57-3,17)	1,37(0,58-3,23)	2,30(0,93-5,71)	2,48 (0,94-6,52)	0,003
Bronquiolite aos 6meses	1,07(0,54-2,11)	1,05(0,53-2,09)	1,14(0,47-2,78)	1,30(0,51-3,34)	0,001
Bronquiolite aos 9meses	1,31 (0,64-2,66)	1,23(0,60-2,53)	0,96(0,38-2,43)	0,76(0,28-2,05)	0,004
Bronquiolite aos 12meses	2,28(1,03-5,06)	2,00(0,88-4,55)	3,11(1,21-8,03)	3,90(1,36-11,11)	<0,001
Bronquiolite no 1º ano	2,28(1,03-5,06)	1,66 (1,10-6,40)	3,11(1,21-8,00)	2,66(1,10-6,40)	0,002

\*Ajustado para sexo, número de pessoas que dormem no quarto com a criança, tabagismo materno na gestação.

\*\*p valor do efeito modificador – teste de interação

## 6 DISCUSSÃO

Recentemente, várias publicações de investigações científicas com objetivo similar aos propostos nesta tese têm contribuído para o conhecimento na relação entre nascimento por parto cesáreo e risco de asma e rinite alérgica, entretanto tais estudos científicos apresentam diferentes resultados. Apesar de existirem várias pesquisas sobre a associação entre parto cesáreo, asma e rinite alérgica, faltavam estudos contendo avaliação metodológica de maior amplitude no sentido de considerar os mais importantes fatores de risco para asma e rinite alérgica como fatores de confundimento na análise dessa relação, bem como considerar um possível efeito modificador da história parental de asma e alergia na associação entre parto cesáreo, asma e rinite alérgica. Em resposta ao objetivo principal desta tese, demonstramos a relação entre parto cesáreo, asma e rinite alérgica de maneira independente, após ajuste para variáveis potencialmente confundidoras e avaliamos a interação da história parental de asma na associação entre parto cesáreo, asma, rinite alérgica e rinite crônica. Adicionalmente, investigamos a prevalência e os fatores associados à asma, rinite alérgica e rinite crônica nas crianças aos seis anos de idade. Os resultados das investigações desta tese demonstram originalidade denotando significativa contribuição ao conhecimento científico.

O presente estudo evidencia o parto cesáreo como fator de risco para rinite alérgica em crianças com história parental de asma. Na literatura científica, poucos estudos demonstram associação entre parto cesáreo, asma e rinite alérgica considerando a história parental de asma na análise dessa associação.<sup>27-29</sup> A hereditariedade é considerada o fator de risco mais importante para asma e rinite alérgica.<sup>30</sup>

Pistiner e et al.<sup>27</sup> avaliaram a associação entre parto cesáreo e rinite alérgica em crianças considerando o efeito da história parental de asma nessa associação e verificaram que o parto cesáreo representou risco para rinite alérgica e que foi maior nas crianças com história parental de asma; parto cesáreo não representou risco para asma. Resultados semelhantes ao encontrado neste estudo, diferindo apenas por termos apontado parto cesáreo como fator de risco para rinite alérgica apenas nas crianças com história parental de asma e por considerarmos o maior número de variáveis de confundimento na análise de regressão logística multivariada.

Kolokrotioni e et al.<sup>28</sup> demonstraram associação entre parto cesáreo e asma e, também, entre parto cesáreo e sensibilização atópica, sendo que a *odds ratio* para sensibilização atópica foi duas vezes maior em crianças com história parental de alergia e não houve evidência de

efeito modificador da história parental de alergia na associação entre asma e parto cesáreo. Entretanto, o referido estudo não avaliou associação entre parto cesáreo e rinite alérgica.

No atual estudo, não foi observada associação estatisticamente significativa entre parto cesáreo e asma. McKeever et al.<sup>29</sup> Maitra et al.<sup>31</sup> e Park et al.<sup>32</sup> também não demonstraram associação entre parto cesáreo e asma. Bager et al.<sup>8</sup> e Thavagnanam et al.<sup>14</sup> em estudos de metanálise demonstraram risco para asma em crianças nascidas de parto cesáreo, entretanto os estudos foram heterogêneos, o que diminui a qualidade da evidência científica. Recente metanálise<sup>33</sup> também demonstrou risco aumentado de asma em crianças nascidas de parto cesáreo sem que houvesse diferença entre crianças nascidas de parto cesáreo de emergência e eletivo.

A explicação mais plausível para a associação entre parto cesáreo, asma e rinite alérgica refere-se ao tipo de bioma intestinal das crianças nascidas de parto cesáreo que difere daquelas nascidas de parto vaginal.<sup>20</sup> Bactérias da flora intestinal das crianças nascidas de parto cesáreo levariam à regulação do sistema imunológico para resposta do tipo Th2 e aparecimento de doenças alérgicas em fase tardia de vida,<sup>21</sup> embora neste estudo, o risco para rinite alérgica e rinite crônica somente permaneceu positivo nas crianças nascidas de parto cesáreo com história parental de asma, demonstrando o importante papel do fator genético na determinação dessa associação.

A não associação entre parto cesáreo e asma encontrada no nosso estudo pode ter ocorrido devido ao pequeno n amostral de crianças com asma para demonstrar associação, mas também, pela possível predominância de asma não atópica no nosso meio, conforme demonstrado por Veiga et al.<sup>34</sup> no estudo realizado com escolares em Salvador-Bahia.

No estudo atual, BVA aos 12 meses de vida representou fator de risco para asma em crianças com história parental de asma. As infecções por vírus nos primeiros dois anos de vida da criança representam 85% dos casos, sendo o vírus sincicial respiratório o principal agente etiológico da BVA. O vírus sincicial respiratório e o rinovírus estão associados ao risco de desenvolvimento e de exacerbações de asma.<sup>35</sup> Os vírus levam à inflamação da mucosa do trato respiratório inferior. A ocorrência de sensibilização atópica a aeroalérgenos após infecções virais levando ao desenvolvimento de asma, permanece controversa.<sup>36,37</sup> Stain e et al.<sup>38</sup> avaliaram a relação entre infecção respiratória antes dos três anos de vida e presença de dispneia e atopia na criança, demonstraram que as crianças com infecção pelo vírus

sincial respiratório tiveram aumento de risco de dispneia nos primeiros seis anos de vida, mas esse risco desaparece aos 11 anos de idade. Gern et al.<sup>39</sup> demonstraram que as crianças, filhas de mães com atopia ou asma, têm um defeito na síntese de citocinas pelo Th1 no primeiro ano de vida e esse fato pode favorecer a persistentes e graves infecções por vírus que acometem o trato respiratório inferior. Por outro lado, Friedlander et al.<sup>40</sup> demonstraram que infecção viral grave em crianças sensibilizadas para aeroalérgenos pode modular a resposta para Th2 e ao desenvolvimento de asma. Magnus et al.<sup>41</sup> demonstraram que crianças nascidas de parto cesáreo têm maior incidência de dispnéia, asma e infecções recorrentes do trato respiratório inferior do que crianças nascidas de parto vaginal (dispneia: 42,7% *versus* 40%; asma: 8,0% *versus* 6,0% e infecções recorrentes do trato respiratório: 5,7% *versus* 4,5%). No nosso estudo, não foi realizada identificação viral, mas, tratando-se de uma doença bem estudada como a BVA e de diagnóstico clínico, os resultados do estudo atual foram semelhantes a outros estudos publicados na literatura científica, com um diferencial por avaliar o risco de BVA e asma e crianças com e sem história parental de asma.

O sexo masculino e a hereditariedade foram outros fatores de risco para asma encontrada neste estudo. Na infância, Le Souëf et al.<sup>42</sup> demonstraram hiperresponsividade das vias aéreas mais comum e mais grave em meninos, entretanto durante a adolescência, ela aumenta nas meninas de tal forma que a asma na idade adulta é mais comum e mais grave no sexo feminino.<sup>43-45</sup> As vias aéreas de crianças do sexo masculino têm menor calibre que as vias aéreas de meninas.<sup>46</sup>

A hereditariedade é o principal fator de risco para asma<sup>47,48</sup> e estudos realizados com família e gêmeos têm identificado 18 regiões genômicas e mais de 100 genes associados à asma e à alergia em 11 diferentes populações.<sup>49,50</sup> No atual estudo, a chance de ocorrência de asma foi duas vezes maior naquelas crianças com história familiar de asma.

Nascimento em maternidades públicas e privadas esteve associado a diferentes fatores de risco para asma. O fator ambiental representado por tabagismo materno na gestação e número menor que quatro pessoas dormindo no quarto com a criança representaram fatores de risco para asma nas crianças nascidas em maternidades privadas. As crianças nascidas em maternidades privadas moravam em domicílios com maior número de quartos e tinham maior renda familiar. Tabagismo materno na gestação está consistentemente associado à asma na criança e ocasiona diminuição de calibre de vias aéreas no início da vida.<sup>51,52</sup> Os efeitos de diferentes formas de exposição ao tabagismo estão relacionados à instalação e ao

agravamento da asma.<sup>51</sup> Nas crianças nascidas em maternidades públicas, o sexo masculino, história parental de asma e pneumonia alguma vez representaram fatores de risco para asma. Esses resultados corroboram com a etiologia multifatorial da asma e, neste estudo, demonstrou a importância do fator ambiental e genético na sua ocorrência.<sup>53</sup>

A prevalência de asma e de rinite alérgica permanece elevada apesar de haver redução na prevalência de sintomas de asma e de rinite alérgica em Feira de Santana em relação a estudos anteriores realizados na cidade, em 2002 e 2010.<sup>25,54</sup> Entre as possíveis justificativas para a redução da prevalência dos sintomas de asma e rinite alérgica, destaca-se a assistência aos portadores de asma e rinite alérgica com distribuição gratuita de suas medicações de controle de asma e rinite alérgica, realizada através das ações do Programa de Controle de Asma e Rinite Alérgica (ProAR-FS), implantado em 2004 no Município de Feira de Santana-Bahia,<sup>55</sup> além da elevada frequência de aleitamento materno exclusivo nos primeiros quatro meses de idade nas crianças deste estudo.<sup>56</sup> Rinite alérgica é um importante fator de risco para asma e, no estudo atual, o risco para asma foi duas vezes maior.<sup>25,26</sup>

A elevada circulação de veículos de carga pelo anel de contorno que emitem partículas menores de 10  $\mu\text{m}$  e, particularmente 2,5 $\mu\text{m}$ , consideradas de elevado dano alveolar presentes nas descargas de automóveis,<sup>57</sup> além do CIS com a emissão de poluentes industriais e a poluição decorrente da frequência de tráfego de caminhão na rua de residência das crianças, podem estar contribuindo para prevalência e agravamento dos sintomas de asma e rinite alérgica. Verificamos maior frequência de asma e rinite alérgica em bairros no entorno do anel de contorno e naqueles com presença de indústrias. Há poucas evidências demonstrando que a poluição do ar aumente a prevalência de asma. A poluição atmosférica esteve associada à prevalência de asma e à diminuição da função pulmonar em estudos realizados com crianças.<sup>58-60</sup>

## 7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

No atual estudo, o viés de memória foi minimizado por se tratar de estudo de corte transversal aninhado a uma coorte prospectiva de crianças nascidas vivas e o diagnóstico de asma e rinite alérgica, realizado pela utilização do questionário do estudo ISAAC, padronizado e validado no Brasil com perguntas limitadas a sintomas no último ano. A cultura de fezes para identificação de bactérias do bioma intestinal das crianças não foi realizada, entretanto existem bem documentados na literatura científica, estudos sobre o tipo de bactérias predominante no bioma intestinal das crianças nascidas de parto cesáreo e vaginal. A não realização de Radio Allergo Sorbent (RAST) ou prick teste para avaliar sensibilização a aeroalérgenos e confirmar atopia nas crianças nascidas de parto cesáreo com asma e rinite alérgica também foi uma limitação do presente estudo, porém, outros pesquisadores como Kolokotroni e et al., citados anteriormente, responderam a essa questão específica. A identificação de vírus na BVA, não foi realizada, entretanto resultados de estudos de identificação viral realizados em crianças brasileiras condiz com os resultados de outros estudos internacionais. Outra limitação foi não avaliar o risco da poluição ambiental para asma e rinite alérgica nas crianças que residem ao entorno do anel de contorno.

Oportunamente, poderá ser realizado estudo para medir a poluição ambiental de material particulado menor que 10  $\mu\text{m}$  nas residências das crianças sob exposição à poluição ambiental com utilização de georreferenciamento para avaliar o risco de asma e rinite alérgica.

## **8 CONCLUSÕES**

### **Artigo 1 Increased risk of allergic rhinitis among children delivered by cesarean in a cohort of Brazilian children**

- a) Parto cesáreo é fator de risco para rinite alérgica e rinite crônica em crianças com história parental de asma.
- b) Parto cesáreo não representou risco para asma estatisticamente significante.

### **Artigo 2 Fatores socioeconômicos e ambientais associados à asma em crianças nascidas em maternidades públicas e privadas no Brasil**

- a) A prevalência de asma foi mais elevada entre as crianças nascidas em maternidades privadas.
- b) Os fatores de risco para asma divergiram de acordo com as características socioambientais no grupo populacional estudado, com predominância do fator ambiental nas crianças nascidas em hospitais privados.

### **Artigo 3 Bronquiolite viral aguda e risco de asma em escolares: análise de corte transversal em uma coorte de recém-nascidos brasileiros.**

- a) BVA aos 12 meses de vida foi fator de risco para asma em crianças com história parental de asma
- b) Frequência de BVA no primeiro ano de vida não esteve associado à asma aos seis anos de idade
- c) Aleitamento materno exclusivo nos três primeiros meses de vida representou fator de proteção para BVA

### **Poluição ambiental, asma e rinite alérgica**

- a) A poluição ambiental proveniente do tráfego de caminhões que circulam pelo anel de contorno e das indústrias representam potencial efeito nocivo para a saúde respiratória da população residente na cidade de Feira de Santana e medidas de prevenção e controle devem ser consideradas pelas autoridades competentes.

## REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention; 2016.
2. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz C, ISAAC - Grupo Brasileiro. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) - Fase 3. *Pediatr Urug* 2008;79(2):168-174.
3. Metsala J, Kilkkinen A, Kaila M, Tapanainen H, Klaukka T, Gissler M. Perinatal Factors and the Risk of Asthma in Childhood - A Population-based Register Study in Finland. *Am J Epidemiol* 2008;168(2):170-8.
4. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351(9111):1225-32.
5. Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. Risk of childhood asthma and allergic rhinitis in relation to pregnancy complications. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(5):867-73.
6. Chatkin MN, Menezes AM. The association between low birth weight and asthma: a systematic literature review. *Rev. Panam Salud Publica* 2005;17(2):102-9.
7. Xu B, Pekkanen J, Hartikainen AL. Cesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(4):732-3.
8. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008;38(4):634-42.
9. Menacker F: Trends in cesarean rates for first births and repeat cesarean rates for low-risk women: United States, 1990-2003. *Nati Vital Stat Rep* 2005; 54:1-8.
10. Ministério da Saúde. Portal da saúde disponível em <http://www.unasus.gov.br/noticia/decclaracao-da-oms-sobre-taxas-de-cesareas>. Acesso 30/10/2015
11. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Brasil tem as maiores taxas de cesariana na Saúde Suplementar. Brasília; 2006. <http://ans.gov.br/portal/site/home2/destaque22585>.
12. Mendoza-Sassi RA, Cesar JA, Silva PR, Denardin G, Rodrigues MM. Risk factors for cesarean section by category of health service. *Rev. Saúde Pública* 2010;44(1):80-9.
13. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Informações em saúde. Disponível em: [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br), acesso em dezembro 2012.



14. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shieds MD, Cardwell CR. A meta- analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clinical and Experimental Allergy* 2008;38(4):629-633.
15. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMI* 1969;299:259-60.
16. Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax* 1994;49:189-91.
17. Van den Biggelaar AH, Van Ree R, Rodrigues LC. Decreased atopy in children infected with schistosoma hematobium: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 2000; 356(9243):1723-7.
18. Braum-Fahrlander C, Riedler J, Herz U. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347(12):869-77.
19. Bjorksten B. The intrauterine and postnatal environment. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(6):1119-27.
20. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut* 2004;53(9):1388-9.
21. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants Born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after caesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28(1):19-25.
22. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=291080>. Acesso em 10/10/2015.
23. Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, version 2.3.1. Disponível em [http://www.openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm).
24. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F et al. International Study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): Rational and Methods. *Eur Respir J* 1995; 8:483-91.
25. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK, ISAAC- Grupo Brasileiro. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatría* 2006;82(5):341-346.
26. Asher MI, Montfort S, Björkstén B, Lai CKW, Weiland SK, Williams H et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368(9537):733-43.
27. Pistiner M, Gold DR, Abdulkerim H, Hoffman E, Celedon JC. Birth by caesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2):274-9.

28. Kolokotroni O, Middleton N, Gavatha M, et al. Asthma and atopy in children born caesarean section: effect modification by family history of - a population based cross-sectional study. *BMC Pediatrics* 2012;12:179-87.
29. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Mode of delivery and risk of developing allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(5):800-2.
30. Martinez FD, Whright AI, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ and the Group Health Medical Associates. Asthma and Wheezing in the first six years of life. *NEJM* 1995;332(3):133-38.
31. Maitra A, Sherriff A, Northstone K, Strachan D, Henderson U. Mode of delivery is not associated with asthma or atopy in childhood. *Clin Exp Allergy* 2004;34(9):1349-55.
32. Park YH, Kim KW, Choi BS. Relationship between mode of delivery in childbirth and prevalence of allergic diseases in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2(1): 28-33.
33. Huang L, Chen Q, Zhao Y, Wang W, Fang F, Bao Y. Is elective cesarean section associated with a higher risk of asthma? A meta-analysis. *J Asthma* 2015;52(1):16-25.
34. Veiga RV, Cunha SS, Dattoli VCC, Cruz AA, Cooper PJ, Rodrigues LC e et. Chronic virus infections suppress atopy but not asthma in a set of children from a large latin american city: a cross-section study. *BMC Pulmonary Medicine* 2011;11:24-31.
35. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:137-41.
36. Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: Could they be protective? *Thorax* 1994;49:1189-91.
37. Cagnani Baena CE, PatiñoCM, Tregnaghi MW, Gonzalez SG. Viral infections and asthma: mechanisms and epidemiology. *Alergia* 1990;37(6):193-200.
38. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
39. Gern JE, Brooks GD, Meyer P, et al. Bidirectional interactions between viral respiratory illnesses and cytokine responses in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 72-8.
40. Friedlander SL, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Viral infections, cytokine dysregulation and the origins of childhood asthma and allergic diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(Suppl):170-6.
41. Magnus MC, Haberg SE, Stigum H. Delivery by Cesarean Section and Early Childhood Respiratory Symptoms and Disorders. *Am J Epidemiol* 2011;174(11):1275-85.

42. Le Souëf PN, Sears MR, Sherrill D. The effect of size and age of subject on airway responsiveness in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:576-9.
43. Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WM, et al. Follow-up of asthma from childhood to adulthood: influence of potential childhood risk factors on the outcome of pulmonary function and bronchial responsiveness in adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:575-84.
44. Godden DJ, Ross S, Abdalla M, et al. Outcome of wheeze in childhood. Symptoms and pulmonary function 25 years later. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:106-12.
45. Bjornson CL, Mitchell I. Gender differences in asthma in childhood and adolescence. *J Gend Specif Med* 2000;3:57-61.
46. Weitzman M; Gortmaker S; Sobol A. Racial, social and environmental risk for childhood asthma. *Am J Dis Child* 1990;144(11):1189-94.
47. Ehrlich RI; Toit DD; Jordaan E; Zwarenstein M; Potter P; Volmink JÁ; Weinberg E. Risk Factors for Childhood Asthma and Wheezing Importance of Maternal and Household Smoking. *Am J Respir Care Med* 1996; 154(3):681-88.
48. Martinez FD; Whright AI; Taussig LM; Holberg CJ; Halonen M; Morgan WJ and the Group Health Medical Associates. Asthma and Wheezing in the first six years of life. *NEJM* 1995;332(3):133-38.
49. Lawrence S, Beasley R, Doull I, et al. Genetic analysis of atopy and asthma as quantitative traits and ordered polychotomies. *Ann Hum Genet* 1994;58:359-68.
50. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun* 2006;7:95-100.
51. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, et al. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:403-10.
52. Lødrup Carlsen KC. The Environment and Childhood Asthma (ECA) Study in Oslo: ECA-1 and ECA-2. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(Suppl 15):29-31.
53. Almqvist C, Pershagen G, Wickman M: Low socio-economic status as a risk factor for asthma, rhinitis and sensibilization at 4 years in birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2005;35:612-18.
54. Brandão HV, Batista W, Moura A, Cruz CM, Felix D. Prevalência e gravidade de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes utilizando o questionário do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Braz J Allergy and Immunol* 2013;1(3):170-4.

55. Brandão HV; Sampaio CM, Silva-Junior I, Ponte E, Guimarães A, Cruz AA. Hospitalizações por asma: Impacto de um Programa de Controle de Asma e Rinite Alérgica em Feira de Santana. *J Bras Pneumol* 2009;35(8):723-9.
56. Vieira OG, Almeida GAJ, Silva LR, Cabral VA, Santana PV. Fatores associados ao aleitamento materno e desmame em Feira de Santana, Bahia. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant* 2004;4(2):143-150.
57. Rios JLM, Boechat JL, Sant'Anna CC, França AT. Atmospheric pollution and the prevalence of asthma: study among schoolchildren of two areas in Rio de Janeiro, Brazil. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92(6):629-34.
58. Committee on Environmental Health. Ambient air pollution: hazards to children. *Pediatrics* 2004;114(6):1699-1707.
59. Breyse PN, Buckley TJ, Williams D, Beck CM, Jo SJ, Merriman B et al. Indoor exposure to air pollutants and allergens in the homes of asthmatic children in inner-city Baltimore. *Environ Res* 2005;98:167-176.
60. Devalia JL, Rusznak C, Davies RJ. Allergen/irritant interaction-its role in sensitization and allergic disease. *Allergy* 1998;53(4):335-345.

## ANEXOS

## Anexo1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
FEIRA DE SANTANA - UEFS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Tipo de parto, asma e rinite alérgica

**Pesquisador:** Heli

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 04775012.8.0000.0053

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual de Feira de Santana

**Patrocinador Principal:** Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia - FAPESB

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 374.443

**Data da Relatoria:** 28/08/2013

#### Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa de doutorado. Integra a linha de pesquisa "Aleitamento materno, nutrição e saúde da criança" e apresenta a autorização da Coordenadora do Núcleo de Pesquisa em Aleitamento, Nutrição e Saúde (NUPANS) da UEFS para a utilização do banco de dados do estudo de coorte "Efeitos do desmame sobre o hábito alimentar e crescimento infantil" (protocolo 012/2003, CEP-UEFS). É estudo de corte transversal no qual

"serão estudadas 672 crianças na faixa etária de seis anos de uma coorte", nascidos vivos, no período de abril de 2004 a março de 2005, em Feira de Santana (Metodologia, versão impressa). Estudo de corte transversal com dados históricos de uma coorte de nascidos vivos. A amostra do estudo foi proveniente da coorte de nascidos constituída em 2004 em Feira de Santana.

O cálculo amostral para prevalência de asma foi realizado pelo Programa PEPI SAMPLE a prevalência estimada de 20% foi considerada, a precisão em torno da 1,25% e intervalo de confiança de 95%. Estimou-se que 270 crianças foram suficientes já com o acréscimo de 20% de perda; para detectar elevação da pressão arterial foi considerada a prevalência estimada de 4%, precisão de 1,25% e intervalo de confiança de 95%, o n amostral encontrado foi de 442 crianças incluído a perda de 20%, entretanto será realizado o estudo com n

amostra de 672 crianças da coorte. Será utilizado informações do banco de dados da coorte sobre medidas tipo de parto, dados antropométricos da mãe e da criança; questões referentes a hábitos

**Endereço:** Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS

**Bairro:** Módulo I, MA 17 **CEP:** 44.031-460

**UF:** BA **Município:** FEIRA DE SANTANA

**Telefone:** (75)3161-8067

**E-mail:** cep@uefs.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
FEIRA DE SANTANA - UEFS



Continuação do Parecer: 374.443

de vida; ambiente; atividade física; morbidade dos pais e sobre asma, rinite e eczema do questionário padronizado do ISAAC respondidos pelas mães das crianças na idade de seis anos. As informações sobre a gestação, aleitamento materno e características clínicas, socioeconômicas, demográficas e biológicas das crianças e

das mães foram previamente obtidas de questionários aplicados as mães nas maternidades após o parto. Serão utilizados dados secundários referentes ao banco de dados de uma coorte de nascidos vivos em Feira de Santana.

O número de indivíduos que serão abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofreram algum tipo de intervenção neste centro: 672

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

"Averiguar associação entre tipo de parto e sintomas de asma e rinite alérgica aos seis anos de vida em uma coorte de nascidos em Feira de Santana."

Objetivo Secundário:

"Descrever as características demográficas, socioeconômicas, biológicas e assistenciais das mães e crianças. Estimar a prevalência de asma e rinite alérgica. Verificar os fatores associados à asma e a rinite alérgica aos seis anos de vida."

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

"Os riscos entre as crianças e as mães refere-se ao possível constrangimento que pode ter ocorrido na coleta de dados referentes a perguntas sobre as doenças estudadas asma e hipertensão assim como dor ou desconforto durante os procedimentos de aferição medidas antropométricas, porém esses riscos foram minimizados pela oferta de suporte e orientação adequada do pesquisador para essas possíveis ocorrências." (Projeto Simplificado)

Benefícios:

"Serão beneficiários as crianças, órgãos públicos de saúde de Feira de Santana, Secretária de Saúde do Estado da Bahia e Governo Federal que poderão conhecer a estatística de prevalência tanto da asma e rinite alérgica e seus fatores associados quanto à prevalência de parto cesárea e desenvolver novas estratégias de prevenção e controle." (Projeto Simplificado)

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS  
 Bairro: Módulo I, MA 17 CEP: 44.031-460  
 UF: BA Município: FEIRA DE SANTANA  
 Telefone: (75)3161-8067 E-mail: cep@uefs.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
FEIRA DE SANTANA - UEFS



Continuação do Parecer: 374.443

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa com validade social com previsão de aplicabilidade futura. Por se tratar de estudo de dados secundários e por estar inserido em uma linha de pesquisa em atividade, existe a viabilidade de sua execução.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentou os documentos solicitados.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tenho muita satisfação em informa-lhe que o atendimento à emenda referente ao seu Projeto de Pesquisa satisfaz às exigências da Res. 466/12.

Relembro que conforme institui a Res. 466/12, Vossa Senhoria deverá enviar a este CEP relatórios anuais de atividades pertinentes ao referido projeto e um relatório final tão logo a pesquisa seja concluída.

Em nome dos membros CEP/UEFS, desejo-lhe pleno sucesso no desenvolvimento dos trabalhos e, em tempo oportuno, um ano, este CEP aguardará o recebimento dos referidos relatórios.

FEIRA DE SANTANA, 27 de Agosto de 2013

Assinador por:

**ANDRÉA SILENE ALVES FERREIRA MELO**  
(Coordenador)

**Endereço:** Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS

**Bairro:** Módulo I, MA 17

**CEP:** 44.031-460

**UF:** BA

**Município:** FEIRA DE SANTANA

**Telefone:** (75)3161-8067

**E-mail:** cep@uefs.br

## **Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA (UFBA)

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA (UEFS)

### TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu, ....., concordo em participar voluntariamente da pesquisa “Efeito do desmame sobre o hábito alimentar e o crescimento infantil” em lactantes atendidas em hospitais credenciados ou não como Amigos da Criança” tendo como responsável a Dra. Graciete Oliveira Vieira. Tenho conhecimento que a pesquisa tem como objetivo estudar a mastite (inflamação na mama) e que destina-se à realização da Tese de Doutorado em Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Sei que não há riscos estabelecidos para os participantes do referido estudo. Declaro que foram feitos esclarecimentos á cerca da justificativa, objetivos e tipos de questionários a serem aplicados. Tenho também a garantia de esclarecimento de qualquer dúvida durante o curso da pesquisa e a permissão de poder recuar ou retirar o meu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao meu cuidado. Estou ciente do sigilo dos pesquisadores a todas as informações por mim relatadas.

Feira de Santana, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Assinatura da Mãe: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador Responsável Assinatura do Entrevistador

Em caso de dúvida, com relação à pesquisa, ligar para o número 221- 0353 do Banco de Leite

Humano do Hospital Geral Clériston Andrade (Av. Eduardo Fróes da Mota s/n, bairro 35o BI, CEP:

44000- Feira de Santana-BA



**Anexo 3. Autorização para utilização dos dados da coorte****UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA****DEPARTAMENTO DE SAÚDE****NÚCLEO DE PESQUISA EM ALEITAMENTO, NUTRIÇÃO E SAÚDE (NUPANS)****AUTORIZAÇÃO**

Eu, Graciete Oliveira Vieira, Coordenadora do Núcleo de Pesquisa em Aleitamento, Nutrição e Saúde (NUPANS) da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), autorizo á pesquisadora Heli Vieira Brandão utilizar o banco de dados do estudo de coorte **“Efeitos do desmame sobre o hábito alimentar e crescimento infantil,”** aprovado pelo CEP (protocolo 012/2003); com o propósito de desenvolver o projeto de doutorado, de sua autoria, intitulado: **Tipo de parto, asma e rinite.**

Feira de Santana, 20 de abril de 2012

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Graciete Oliveira Vieira'.

Profa. Dra. Graciete Oliveira Vieira

Coordenadora do NUPANS da UEFS

## Anexo 4. Questionários de coleta de dados

### ANEXO 4. 1 – Questionário (72M)

<b>Nome da mãe:</b> _____	
<b>Telefone para contato:</b> _____	<b>Telefone (recado):</b> _____ <b>Quem?</b> _____ <b>Endereço:</b> _____

Parte A – Medidas relativas à mãe								
Idade: _____ anos				Data de nascimento: _____ / _____ / _____				
Medidas	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	Medidas	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	a
Peso da mãe (Kg)				Altura da mãe (cm)				
Circunferência abdominal (cm)				Perímetro braquial (cm)				
Circunferência do quadril (cm)				Pressão Arterial Sistólica (mmHg)				
				Pressão Arterial Diastólica (mmHg)				
Parte B – Medidas relativas à criança								
Nome: _____				Peso ao nascer: _____				
Idade: _____ meses								
Medidas	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	Medidas	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	a
Peso da criança (Kg)				Altura da criança (cm)				
Circunferência abdominal (cm)				Perímetro braquial (cm)				
Circunferência do quadril (cm)				Pressão Arterial Sistólica (mmHg)				
				Pressão Arterial Diastólica (mmHg)				

<b>Parte C – Variáveis relativas à criança</b>	
<b>BLOCO 1 – HÁBITOS ORAIS DA CRIANÇA</b>	
1. O seu filho tem costume de:	
(A) Chupar o dedo	1( ) Sim      2( ) Não      (D) Usar bico ou chupeta      1( ) Sim      2( ) Não
(B) Chupar língua	1( ) Sim      2( ) Não      (E) Usar mamadeira      1( ) Sim      2( ) Não
(C) Chupar fralda	1( ) Sim      2( ) Não
2. O seu filho chupa chupeta em que horários?	1 ( ) Dia    2 ( ) Noite    3 ( ) Dia/Noite    88 ( ) NSA
3. O seu filho escova os dentes?	1( ) Sim      2 ( ) Não
4. Quantas vezes por dia o seu filho escova os dentes?	_____ (anotar o número)      88 ( ) NSA
<b>BLOCO 2 – HÁBITOS INTESTINAIS</b>	
5. O seu filho está com intestino preso?	1 ( ) Sim      2 ( ) Não
6. O seu filho está fazendo cocô todos os dias?	1 ( ) Sim      2 ( ) Não (pule para q.8)
7. Anotar o número de vezes que o filho faz cocô/dia:	_____ / dia      (Número de vezes/dia)
8. Anotar o número de vezes que o filho faz cocô/semana:	_____ /semana      (Número de vezes/semana)
9. Qual o aspecto das fezes?    1 ( ) Pastosas    2( ) Endurecidas/ressecadas/cíbalos (bolinhas)    3 ( ) Amolecidas	
10. O seu filho teve diarreia nos últimos 12 meses?	1 ( ) Sim      2 ( ) Não
<b>BLOCO 3 – MORBIDADE DA CRIANÇA</b>	
11. O seu filho teve algum problema respiratório, nos últimos 12 meses?	1 ( ) Sim      2 ( ) Não (pule para q.13)
12. Qual foi o problema? _____ (Anotar o tipo)      88 ( ) NSA	
13. Seu filho (a) já teve pneumonia desde o nascimento?	1 ( ) Sim      2 ( ) Não (pule para q.15)
14. Se SIM: Quantas vezes?	_____ (Anotar o número)    88 ( ) NSA
15. Ele teve alguma outra doença, nos últimos 12 meses?	1 ( ) Sim      2 ( ) Não (pule para q.17)
16. Qual foi o tipo de doença? _____ 88 ( ) NSA	(Anotar o tipo)
17. O seu filho teve febre, nos últimos 12 meses?	1 ( ) Sim      2 ( ) Não      88 ( ) NSA
18. Foi internado, nos últimos 12 meses?	1 ( ) Sim      2 ( ) Não      88 ( ) NSA
19. Qual foi o motivo do internamento: _____ (Anotar o motivo)      88 ( ) NSA	
<b>BLOCO 3.a – ASMA</b>	
20. Seu filho teve piado (chiado) no peito alguma vez na vida?	1 ( ) Sim      2 ( ) Não (pule para q. 25)



(anotar)	
<b>BLOCO 3.c – ECZEMA ATÓPICO</b>	
38. Seu filho(a) já teve vermelhidão na pele acompanhada de coceira, que apareceu e desapareceu, durante pelo menos 6 meses?	1 ( ) Sim 2 ( ) Não (pule para q.43)
39. Seu filho(a) teve vermelhidão alguma vez nos últimos 12 meses?	1 ( ) Sim 2 ( ) Não (pule para q. 43) 88 ( ) NSA
40. Alguma vez esse problema afetou as dobras de cotovelo, atrás dos joelhos, a frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço, orelhas ou dos olhos?	1 ( ) Sim 2 ( ) Não 88 ( ) NSA
41. Nos últimos 12 meses, alguma vez este problema de pele desapareceu completamente?	1 ( ) Sim 2 ( ) Não 88 ( ) NSA
42. Nos últimos 12 meses, quantas vezes seu filho(a) acordou à noite por causa dessa coceira na pele?	1 ( ) nenhuma 2 ( ) menos de 01 noite por semana 3 ( ) uma ou mais noites por semana
43. Alguma vez na vida, seu filho(a) teve eczema (dermatite atópica)?	1 ( ) Sim 2 ( ) Não 3 ( ) Não sei o que é
<b>BLOCO 3.D – AMBIENTE/DOMICÍLIO</b>	
44. Nos últimos 12 meses teve gato em sua casa?	1 ( ) Sim 2 ( ) Não
45. Nos últimos 12 meses teve cão em sua casa?	1 ( ) Sim 2 ( ) Não
46. Com qual frequência passa caminhões e ônibus na rua onde você mora (por semana)? 1 ( ) nunca 2 ( ) raramente 3 ( ) frequentemente durante o dia 4 ( ) quase o dia todo	
47. Quantas pessoas moram na sua casa?	_____ número de pessoas (anotar)
48. Quantos filhos a senhora tem?	_____ número de filho(s) (anotar)
49. Quantas crianças moram na sua casa?	_____ número de criança(s) (anotar)
50. Algum morador da sua casa fuma?	1 ( ) Sim 2 ( ) Não (pule para q. 52)
51. Quantas pessoas que moram na sua casa fumam cigarros? _____ número de pessoas (anotar) 88 ( ) NSA	
<b>BLOCO 4 – ATIVIDADE FÍSICA</b>	
52. Seu filho (a) está estudando?	1 ( ) Sim 2 ( ) Não (pule para q. 55)
53. Na escola, seu filho (a) pratica alguma atividade física?	1 ( ) Sim 2 ( ) Não (pule para q. 55) 88 ( ) NSA
54. Quantas vezes por semana ele tem aula de educação física? _____ vezes/semana (anotar) 88 ( ) NSA	
55. O seu filho (a) pratica algum esporte físico fora da escola?	1 ( ) Sim 2 ( ) Não
56. Se SIM: Qual? _____ (anotar o nome do esporte)	
57. O seu filho(a) costuma jogar bola?	1 ( ) Sim 2 ( ) Não
58. O seu filho costuma andar de bicicleta?	1 ( ) Sim 2 ( ) Não

59. Com relação aos exercícios físicos, comparando com os amigos, o seu filho(a) realiza:			
1 ( ) mais exercícios do que os amigos		2 ( ) menos exercícios do que os amigos	
3 ( ) a mesma quantidade do que os amigos		4 ( ) não sabe	
60. Como seu filho (a) vai a escola?		1 ( ) a pé    2 ( ) bicicleta    3 ( ) ônibus    4 ( ) carro ou moto	
		5 ( ) outro _____    88 ( ) NSA	
61. Por quanto tempo seu filho (a) assiste televisão por dia?		_____h/dia ( <b>anotar</b> ) assiste	88( ) Não
62. Por quanto tempo seu filho (a) usa o computador por dia?		_____h/dia ( <b>anotar</b> ) usa	88 ( ) Não
63. Por quanto tempo seu filho (a) joga vídeo-game por dia?		_____h/dia ( <b>anotar</b> ) joga	88 ( ) Não
64. Comparando com outros/as meninos(as) da idade do seu filho(a), o que você acha sobre o peso e altura do seu filho(a)?		a) peso    1 ( ) igual    2 ( ) adiantado    3 ( ) atrasado b) altura    1 ( ) igual    2 ( ) adiantado    3 ( ) atrasado	
<b>BLOCO 5 – MORBIDADE DOS PAIS</b>			
65. A mãe da criança tem ou teve algum desses problemas?		66. O pai da criança tem ou teve algum desses problemas?	
a) asma, chiado no peito ou bronquite?	1 ( ) Sim    2 ( ) Não	a) asma, chiado no peito ou bronquite?	1 ( ) Sim    2 ( ) Não
b) algum tipo de alergia?	1 ( ) Sim    2 ( ) Não	b) algum tipo de alergia?	1 ( ) Sim    2 ( ) Não
c) açúcar no sangue, diabetes?	1 ( ) Sim    2 ( ) Não	c) açúcar no sangue, diabetes?	1 ( ) Sim    2 ( ) Não
d) pressão alta, hipertensão?	1 ( ) Sim    2 ( ) Não	d) pressão alta, hipertensão?	1 ( ) Sim    2 ( ) Não
e) problemas emocionais, dos nervos?	1 ( ) Sim    2 ( ) Não	e) problemas emocionais, dos nervos?	1 ( ) Sim    2 ( ) Não
f) obesidade?	1 ( ) Sim    2 ( ) Não	f) obesidade?	1 ( ) Sim    2 ( ) Não

<b>Entrevistador:</b> _____	<b>Data da entrevista:</b> ____/____/____
--------------------------------	--

Questionário de coleta de dados (aplicado nas maternidades)

**Incidência e fatores de risco para a mastite em lactantes atendidas**

--	--	--	--

em hospitais credenciados ou não como Amigos da Criança.

**I Parte – Aplicação no hospital as lactantes**

**Data da entrevista:**     /     /

**Horas:** \_\_\_\_ : \_\_\_\_

Entrevistador:

Nome da mãe:

Registro do hospital: \_\_\_\_\_

Endereço:

Fone: \_\_\_\_\_

Referência:

Endereço pós-parto:

Fone: \_\_\_\_\_

Referência:

**Data do parto:**     /     /     **Horário: Data nascimento da mãe:**     /     /

**Local do parto:** \_\_\_\_\_

**Profissão:**

**Cor da mãe:**     1 ( ) Preta     2 ( ) Branca     3 ( ) Parda

**Sexo da criança:**     1 ( ) Masculino     2 ( ) Feminino

1 - Idade gestacional: \_\_\_\_\_     1 ( ) A termo     2 ( ) Pré-termo     Nº     de     semanas

2 - Peso de nascimento: \_\_\_\_\_ grs     1 ( ) Não anotado no prontuário ou cartão

3 - Apgar: \_\_\_\_\_     11 ( ) Não anotado no prontuário ou cartão

4 - Tipo de parto atual:     1 ( ) Natural     2 ( ) Fórceps     3 ( ) Cesário

5 - Quantas vezes a senhora já engravidou? \_\_\_\_\_

6 - Quantos filhos nasceram vivos? \_\_\_\_\_

7 - Quantos filhos a senhora já amamentou? \_\_\_\_\_

**8 - Teve complicações no parto atual?     1 ( ) Sim     2 ( ) Não**

9-

Qual? \_\_\_\_\_

**10 - Neste parto a senhora está apresentando alguma destas alterações?**

(A) Peito dolorido     1 ( ) Sim     2 ( ) Não

(B) Peito inflamado     1 ( ) Sim     2 ( ) Não

(C) Dor no bico do peito     1 ( ) Sim     2 ( ) Não

(D) Inflamação no bico do peito     1 ( ) Sim     2 ( ) Não

(E) Rachadura no bico do peito     1 ( ) Sim     2 ( ) Não

(F) Leite empedrado     1 ( ) Sim     2 ( ) Não

11 - A senhora sabe se este hospital incentiva o aleitamento? 1 ( ) Incentiva 2 ( ) Não incentiva ( ) Não sei

**12 - A senhora fez pré – natal? ( ) Sim 2 ( ) Não**

13 - Quantas consultas a senhora fez? \_\_\_\_\_

88( ) NSA

14 - Em que local a senhora fez o pré-natal? \_\_\_\_\_ 88 ( ) NSA

15 - A senhora assistiu palestra sobre aleitamento, durante o pré-natal? 1 ( ) Sim 2 ( ) Não  
88 ( ) NSA

16 - Nesta gravidez, algum profissional de saúde lhe falou das vantagens do aleitamento? 1 ( ) Sim  
2 ( ) Não

17 - Por quanto tempo a senhora pretende amamentar o seu filho? \_\_\_\_ meses 77 ( ) Sem definição  
de tempo

18 - A partir de que idade a senhora pretende dar alguns desses alimentos ao seu filho?

(A) Papinha de fruta	____ meses 33 ( ) Não sei	(E) Sopas	____ meses 33
( ) Não sei			
(B) Água	____ meses 33 ( ) Não sei	(F) Comida da família	____ meses 33
( ) Não sei			
(C) Chá	____ meses 33 ( ) Não sei	(G) Outro leite	____ meses 33
( ) Não sei			
(D) Suco	____ meses 33 ( ) Não sei	(H) Mingaus	____ meses 33 ( )

Não sei

19 - A senhora sabe dizer três vantagens do aleitamento materno? 1 ( ) Sim 2 ( ) Não

20 - Quais? Respondeu corretamente? ( ) Sim 2 ( ) Não 3 ( ) Em parte 88 ( ) NSA

21 - A primeira vez que o seu filho mamou, foi quantas horas após o parto? 1 ( ) 1H 2 ( ) 2H  
\_\_\_\_\_

(anotar, se mais de 2 h)

22 - Seu filho mamou na sala de parto? 1 ( ) Sim 2 ( ) Não

23 - Aqui, nesta maternidade, foi dado a seu filho para beber algum destes líquidos?

(A) Água	1 ( ) Sim	2 ( ) Não
(B) Chá	1 ( ) Sim	2 ( ) Não
(C) Soro glicosado	1 ( ) Sim	2 ( ) Não
(D) Leite materno ordenhado	1 ( ) Sim	2 ( ) Não
(E) Outro leite	1 ( ) Sim	2 ( ) Não

24 - O seu filho chupou chupeta depois que nasceu, nesta maternidade

1 ( ) Sim 2 ( ) Não

25 - Nesta maternidade, foi dado algum alimento na chucha ou mamadeira ao seu filho?

1 ( ) Sim 2 ( ) Não

26 - Lhe disseram que o bebe pode mamar todas as vezes que quiser, sem horários fixos?

1 ( ) Sim 2 ( ) Não

27 - Aqui no hospital a senhora e o seu filho ficaram no mesmo quarto o tempo todo?

1 ( ) Sim 2 ( ) Não

28 - O seu bebe ficou internado, no berçário? 1 ( ) Sim 2 ( ) Não

29 - Quanto tempo o seu bebê ficou internado no berçário? \_\_\_\_\_ horas 88 ( ) NSA  
(anotar o tempo se em horas)



30 - Em caso do bebe ter ficado ou está internado, questionar a mãe ou perguntar a enfermagem:

- (A) Mamou no peito 1 ( ) Sim 2 ( ) Não  
 (B) Usou o seu leite ordenhado 1 ( ) Sim 2 ( ) Não  
 (C) Usou leite artificial 1 ( ) Sim 2 ( ) Não  
 (D) Usou leite do banco (BLH) 1 ( ) Sim 2 ( ) Não  
 (E) Usou sonda nasogástrica 1 ( ) Sim 2 ( ) Não  
 (F) Usou chucha ou mamadeira 1 ( ) Sim 2 ( ) Não 88 ( ) NSA

31 - A senhora já teve inflamação na mama antes deste parto? 1 ( ) Sim 2 ( ) Não

32 - A senhora sabe qual foi o problema? 88 ( ) NSA 1 ( ) Fissura mamilar 2 ( ) Abscesso  
 3 ( ) Ingurgitamento 4 ( ) Mastite 5 outro\_\_\_\_\_

33 - A senhora bebeu café durante a gestação? 1 ( ) Sim 2 ( ) Não

34 - Quantas vezes por dia a senhora bebia café? \_\_\_\_\_ 88 ( ) NSA 0 (menor que 1vez/dia)  
 (anotar o número de vezes)

35 - A senhora fumou durante a gestação? 1 ( ) Sim 2 ( ) Não

36 - A senhora fumou até o final da gestação? 1 ( ) Sim 2 ( ) Não 88 ( ) NSA

37 - Quantos cigarros por dia a senhora fumou? \_\_\_\_\_ 88 ( ) NSA 0 (menor que 1vez/dia)

38 - A senhora tomou bebida alcoólica durante a gestação? 1 ( ) Sim 2 ( ) Não

39 - Que tipo de bebida a senhora bebia? \_\_\_\_\_ 88  
 ( ) NSA

40 - Quantas vezes por semana a senhora bebia? \_\_\_\_\_ 88 ( ) NSA  
 0 (menor que 1vez/semana) (anotar o número de vezes)

41 - A senhora já freqüentou a escola? 1 ( ) Sim 2 ( ) Não

42 - A senhora sabe ler e escrever? 1 ( ) Sim 2 ( ) Não

43 - Até que série a senhora estudou? \_\_\_\_\_ 88 ( ) NSA  
 (anotar a série e o grau)

44 - Atualmente, você e o seu companheiro moram na mesma casa? 1 ( ) Sim 2 ( ) Não

45 - A senhora trabalha fora do lar? 1 ( ) Sim 2 ( ) Não

46 - A senhora tem carteira assinada? 1 ( ) Sim 2 ( ) Não 88 ( ) NSA

47 - Qual o valor da renda que a senhora e o seu filho tem para se sustentar?  
 Valor da renda: \_\_\_\_\_ ( ) Não sabe informar

48 - A senhora poderia colocar seu bebê no peito para vê-lo mamar?

1 ( ) Sim 2 ( ) Não 3 ( ) Bebe dormindo 88 ( ) NSA

49 - Observação da mamada:

- (A) Barriga com barriga 1 ( ) Sim 2 ( ) Não  
 (B) Bebê abocanha maior parte da aréola 1 ( ) Sim 2 ( ) Não  
 (C) O queixo do bebê toca na mama 1 ( ) Sim 2 ( ) Não  
 (D) Lábio curvado para fora e lábio inferior para baixo 1 ( ) Sim 2 ( ) Não  
 (E) Ausência de dor no bico do peito durante a mamada 1 ( ) Sim 2 ( ) Não  
 (F) Após da mamada o mamilo parece alongado 1 ( ) Sim 2 ( ) Não

50 - Conclusão do entrevistador: Posição 1 ( ) Correta 2() Pega incorreta

51 - Observar o tipo de mamilo:

1 ( ) Regular (normal) 2 ( ) Plano 3 ( ) Invertido 4 ( ) Pseudo-invertido

Perguntar qual o melhor dia e horário de visita:

\_\_\_\_\_;

Agradecer e desejar boa sorte a mãe e ao bebê !!!

52 - Observação:

## Anexo 5. Resumos publicados em congressos

### R28 X Congresso Brasileiro de Asma VI Congressos Brasileiros de DPOC e Tabagismo XVI Congresso Paulista de Pneumologia e Tisiologia

reduzida no grupo HDM submetido ao TFA ( $p < 0.01$ ). O TFA restabeleceu a expressão epitelial de SOCS2 ( $p < 0.01$ ) diminuída pelo HDM, enquanto reduziu a expressão epitelial de SOCS3 aumentada pelo HDM ( $p < 0.01$ ). O TFA também reduziu a expressão epitelial aumentada de JAK2 ( $p < 0.001$ ), assim como a expressão epitelial de STAT5 ( $p < 0.01$ ) e STAT6 ( $p < 0.001$ ) induzida pelo HDM. Assim sendo, podemos concluir que o TFA reduz os efeitos da asma e que esses efeitos podem ser atribuídos, pelo menos em parte, pela modulação da sinalização SOCS-JAK-STAT no epitélio das vias aéreas.

#### **A0044** UMA EXTENSA AVALIAÇÃO FUNCIONAL EM PACIENTES COM ASMA GRAVE E LIMITAÇÃO AO FLUXO AÉREO

RODRIGO ABENSUR ATHANAZIO<sup>1</sup>; REGINA CARVALHO PINTO<sup>1</sup>; SAMIA ZAHY RACHED<sup>1</sup>; FREDERICO ARRABAL FERNANDES<sup>1</sup>; KLAUS RABE<sup>2</sup>; ALBERTO CUKIER<sup>1</sup>; RAFAEL STELMACH<sup>1</sup>

1. HC-USP / INCOR, SAO PAULO, SP, BRASIL; 2. CENTER FOR PULMONOLOGY AND THORACIC SURGERY, GROSSHANS DORF, ALEMÁNHA.

**Palavras-chave:** Asma grave; função pulmonar; obstrução persistente. **Introdução:** A asma é caracterizada classicamente pela reversão completa da obstrução ao fluxo aéreo. No entanto, uma proporção significativa de pacientes demonstram reversibilidade parcial desta obstrução apesar do tratamento otimizado. **Objetivo:** Comparar as características de pacientes com asma grave não controlada com obstrução persistente (OP) e fixa (OF) ao fluxo aéreo com aqueles sem obstrução persistente (SOP). **Métodos:** 62 asmáticos graves não controlados receberam altas doses de corticoide inalado mais broncodilatador de longa duração durante 12 semanas. Nas duas primeiras semanas receberam prednisona 40mg/dia. Eles foram avaliados de acordo com o ACQ, espirometria, pletismografia e teste de washout de nitrogênio de respiração única no início do estudo (T-2), após curso de prednisona (T2) e no final do estudo (T12). SOP foi caracterizado como espirometria normal em T2, enquanto OP apresentava melhora do VEF1 e relação VEF1/CVF menor que 0,7. O grupo OF foi caracterizado como não apresentando nenhuma melhora significativa nos parâmetros espirométricos. **Resultados:** Após o curso de corticoide oral, todos os grupos apresentaram uma redução no ACQ maior que 0,5 pontos, porém em maior magnitude no grupo SOP que quase atingiu o ponto de corte de controle de 1,57 (SOP:  $2,89 \pm 1,75 \times 1,75 \times 0,94$ ; OP:  $3,36 \times 0,95 \times 2,39 \pm 1,09$ ; OF:  $3,68 \pm 1,34 \times 3,10 \pm 1,13$ ). Melhora significativa do VEF1 em T2 foi encontrada somente nos grupos SOP e OP (SOP:  $1,96 \pm 0,51 \times 2,34 \pm 0,45$ ; OP:  $1,40 \pm 0,50 \times 1,70 \pm 0,50$ ; OF:  $0,96 \pm 0,39 \times 1,08 \pm 0,52$ ). A pletismografia acompanhou o comportamento apresentado pela espirometria, revelando melhor resposta em desinsuflação pulmonar após tratamento nos grupos SOP e OP medido através do VR/CPT. O washout de nitrogênio mostrou uma melhora na homogeneidade pulmonar em todos os grupos, porém de maior magnitude no grupo SOP (SOP:  $368 \pm 171 \times 125 \pm 78$ ; OP:  $502 \pm 298 \times 244 \pm 188$ ; OF:  $788 \pm 374 \times 584 \pm 390$ ). Em T12, todos os subgrupos apresentaram leve piora no estado funcional, embora ainda melhor do que no início do seguimento. Em T-2, o grupo SOP apresentava valores de ACQ e função pulmonar significativamente melhores que os demais grupos. **Conclusão:** Nossos dados confirmam que uma alta proporção de pacientes asmáticos graves persistem com obstrução ao fluxo aéreo, apesar de terapia otimizada. Instrumentos de avaliação de pequena via aérea são sensíveis em identificar aqueles com maior probabilidade de responder ao tratamento e pode ser uma ferramenta importante para

compreensão da fisiopatologia envolvida no remodelamento e obstrução fixa destes pacientes.

#### **A0045** RISCO AUMENTADO DE RINITE ALÉRGICA ENTRE CRIANÇAS NASCIDAS DE PARTO CESÁREO EM UMA COORTE DE CRIANÇAS BRASILEIRAS

HELI VIEIRA BRANDÃO<sup>1</sup>; GRACIETE OLIVEIRA VIEIRA<sup>1</sup>; TATIANA OLIVEIRA VIEIRA<sup>1</sup>; ÁLVARO AUGUSTO CRUZ<sup>2</sup>; PAULO AUGUSTO MOREIRA CAMARGOS<sup>3</sup>; ARMÊNIO COSTA GUIMARÃES<sup>4</sup>; CARLOS ANTONIO TELES<sup>1</sup>; CONSTANÇA SAMPAIO CRUZ<sup>4</sup>

1. UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA, FEIRA DE SANTANA, BA, BRASIL; 2. UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA, SALVADOR, BA, BRASIL; 3. UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, BELO HORIZONTE, MG, BRASIL; 4. ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA, SALVADOR, BA, BRASIL.

**Palavras-chave:** Asma; parto cesáreo; rinite alérgica. **Introdução:** No Brasil, a taxa de parto cesáreo é elevada e crescente e os estudos para avaliar a associação entre asma, rinite alérgica e parto cesáreo apresentam resultados controversos na literatura. **Objetivo:** Verificar se as crianças nascidas de parto cesáreo têm maior chance de desenvolver asma e rinite alérgica. **Métodos:** Estudo de corte transversal aninhado em uma coorte de 672 crianças com seis anos de idade. O diagnóstico de asma e de rinite alérgica foi realizado através das respostas das mães ao questionário do ISAAC. A associação entre tipo de parto, asma e rinite alérgica foi avaliada por análise de regressão logística estratificada por história parental de asma com ajuste para as covariáveis: sócio-demográficas (número de pessoas que dormem no quarto com a criança, frequência à creche, renda familiar, escolaridade); materna (idade, paridade, tabagismo na gestação, idade gestacional); e das crianças (sexo, peso ao nascer, aleitamento materno até o 4º mês, bronquiólite no 1º ano de vida e pneumonia alguma vez na vida). O nível de significância estatística foi de  $p < 0,05$ . **Resultados:** A asma não esteve associada ao parto cesáreo,  $p = 0,499$ . Rinite crônica e rinite alérgica estiveram associados ao parto cesáreo na análise multivariada  $p < 0,001$  e  $p = 0,007$ , respectivamente. O risco de rinite alérgica nas crianças nascidas de parto cesáreo com história materna de asma foi 2 vezes maior (OR 2,54; IC95% 1,09-5,89) que as nascidas de parto vaginal. **Conclusão:** Parto cesáreo esteve associado à rinite alérgica em crianças aos seis anos de idade com aumento da significância estatística quando estratificada pela história materna de asma. As mães e profissionais de saúde devem ser alertados quanto ao risco aumentado de rinite alérgica e sensibilizados para evitar cesarianas desnecessárias.

#### **A0046** EXTRATOS HIDROETANÓLICO E AQUOSO DA UNCARIA GUIANENSIS INIBEM A RESPOSTA ALÉRGICA EM UM MODELO ANIMAL DE ASMA

LEANDRA DA SILVA ZANETTI<sup>1</sup>; ANDIAMIRA BALESTRA<sup>1</sup>; ANA MARIA SOARES PEREIRA<sup>2</sup>; MARCOS DE CARVALHO BORGES<sup>1</sup>; FABIO CARMONA<sup>1</sup>

1. FACULDADE DE MEDICINA RIBEIRÃO PRETO USP (FMRP-USP), RIBEIRÃO PRETO, SP, BRASIL; 2. UNAERP - UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO, RIBEIRÃO PRETO, SP, BRASIL.

**Palavras-chave:** Asma; tratamento; fitoterápico. **Introdução:** A asma é uma doença crônica caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas, inflamação e remodelamento brônquico. As drogas atualmente disponíveis para o tratamento da asma podem causar vários e indesejáveis efeitos adversos. A *Uncaria guianensis* (Aubl.) J. F. Gmel. ("unha de gato", Rubiaceae) (UG), uma planta encontrada na América Central e do Sul, é tradicionalmente usada para fins medicinais, como o tratamento de asma, artrite, reumatismo e inflamações do

R46 X Congresso Brasileiro de Asma  
VI Congressos Brasileiros de DPOC e Tabagismo  
XVI Congresso Paulista de Pneumologia e Tisiologia

avaliar força dos músculos respiratórios (pressão inspiratória máxima – PImax, e pressão expiratória máxima – PEmax) e o SWT para avaliar a capacidade funcional. A distância percorrida no SWT foi usada para as comparações. Foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparar os grupos e correlação de Spearman para as comparações. **Resultados:** Foram avaliados quinze indivíduos sendo 7 GA e 8 GC. Mediana de idade de 10 anos (8-12anos) para GA e 10 anos (9-13anos) no GC. Não houve diferença na comparação da função pulmonar entre os grupos. Não houve diferença nas variáveis da eletromiografia para o BB entre os grupos,  $p > 0,05$ . Entretanto, o QF apresentou redução na CVM no GA: 13,8Kg (6,9 – 19,2 Kg) comparado ao GC: 23,5 Kg (16,1 – 32,6 Kg),  $p=0,02$ , o mesmo ocorreu para CIS no GA: 8,2 Kg (4,4 – 11,5 Kg) vs GC: 14,2 Kg (9,7 – 19,5 Kg),  $p = 0,02$ , mas sem diferença para o TE (GA: 0,2min (0,1-0,7min) vs GC: 0,2min (0,1-0,5min). Não houve diferença nos valores na PImax GA: 72cmH2O (48 – 88cmH2O) vs GC: 80cmH2O (62 – 102cmH2O),  $p = 0,19$ ; nem para a PEmax do GA: 66cmH2O (49 – 98cmH2O) vs GC: 74cmH2O (60-94cmH2O),  $p = 0,37$ . O GC teve melhor desempenho no SWT tendo percorrido maior distância: 1076m (919-1207m) vs GA: 647m (511-973),  $p = 0,006$ . A correlação entre a distância percorrida do SWT e as variáveis da eletromiografia do QF no GA foi: CVM r: 0,5;  $p = 0,3$ ; CIS r: 0,5;  $p = 0,3$  e TE r: 0,3;  $p = 0,6$ . Houve correlação significante entre a distância percorrida do SWT e a PEmax no GA r: 0,85,  $p < 0,001$ , mas não para PImax r: 0,5,  $p = 0,06$ . **Conclusão:** Adolescentes e crianças asmáticas apresentam redução na força muscular em membros inferiores, e na capacidade funcional, mas mantêm força de membros superiores e de músculos respiratórios similares ao com grupo controle. **Palavras-chave:** Asma, crianças, força muscular

**PO006 EFEITO DA TERAPIA COM LASER DE BAIXA POTÊNCIA (LBP) EM MODELOS EXPERIMENTAIS DE ASMA**  
**AURILEIA APARECIDA BRITO**; NICOLE CRISTINE RIGONATO-OLIVEIRA; GABRIEL DE ASSIS CUNHA MORAES; ERASMO ASSUMPCÃO NETO; ANA ROBERTA ALMEIDA-OLIVEIRA; JEFFERSON COMIMDE OLIVEIRA JUNIOR; MAYSA ALVES RODRIGUES BRANDÃO RANGEL; RODOLFO DE DE PAULA VIEIRA; ANA PAULA LIGEIRO OLIVEIRA  
*UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO, VARGEM GRANDE PAULISTA, SP, BRASIL*

**Palavras-chave:** Montelukaste; asma; camundongo. **Resumo:** A terapia com laser de baixa potência (LLL) é uma nova terapia que demonstra eficácia em doenças pulmonares por reduzir parâmetros inflamatórios, com baixo custo e sem efeitos colaterais. Estudos de antagonistas do receptor de leucotrieno, tais como montelukaste (MK) tem contribuído em níveis diferentes para o tratamento de asma. Assim, o presente estudo avaliou os efeitos da terapia LLL e sua combinação com MK em modelo experimental de asma. Camundongos Balb/C foram divididos em 7 grupos controle, LLL, MK, OVA (asma induzida pela imunização SC de ovalbumina (OVA), misturada com alum (dias 0 e 14), e intranasal com OVA (três dias/semana durante cinco semanas). Grupo OVA + LLL irradiados (laser diodo, 660nm, 30mW e 3J / cm<sup>2</sup>) após o desafio com OVA por contato direto com a pele em três pontos, o pulmão principal, brônquios direito e esquerdo uma vez por dia. MK + OVA tratadas com o montelukast de sódio (5mg / kg) por gavagem antes do desafio com OVA. Grupo OVA+LLL+MK tratado com MK e LLL. No dia 43, os animais foram sacrificados para análise morfológica e funcional do pulmão, tais como a migração de células para o pulmão, a liberação de citocinas (IL4, IL5, IL10 e

IL13), a produção de muco das vias respiratórias e teor de Colagênio no parênquima pulmonar. Ambos os tratamentos reduziram o número total de células totais e eosinófilos ( $p < 0,05$ ) recuperadas do lavado broncoalveolar (BAL). No entanto, os tratamentos simultâneos resultou na redução ainda mais significativa de eosinófilos ( $p < 0,001$ ), quando comparado ao grupo OVA. Em relação à análise de citocinas, houve redução na produção de IL4, IL5 e IL13 ( $p < 0,01$ ) em relação ao controle. O tratamento a laser aumentou os níveis de IL-10 ( $p < 0,05$ ). Observou-se redução da deposição de fibras de colágeno e produção de muco das vias aéreas em todos os grupos tratados ( $p < 0,05$ ), porém no grupo OVA + Laser + MK, essa redução foi mais acentuada ( $p < 0,001$ ). No seu conjunto, estes resultados indicam que ambas as terapias são eficientes, no entanto, a combinação de terapias parece ter um papel mais promissor para o tratamento de asma.

**PO007 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À ASMA E RINITE ALÉRGICA EM ESCOLARES DE UMA COORTE DE CRIANÇAS NO NORDESTE DO BRASIL**

**HELI VIEIRA BRANDÃO<sup>1</sup>**; GRACIETE OLIVEIRA VIEIRA<sup>1</sup>; TATIANA OLIVEIRA VIEIRA<sup>1</sup>; ÁLVARO AUGUSTO CRUZ<sup>2</sup>; PAULO AUGUSTO MOREIRA CAMARGOS<sup>3</sup>; CARLOS ANTONIO TELES<sup>1</sup>; CONSTANÇA SAMPAIO CRUZ<sup>4</sup>

1. UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA, FEIRA DE SANTANA, BA, BRASIL; 2. UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA, SALVADOR, BA, BRASIL; 3. UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, BELO HORIZONTE, MG, BRASIL; 4. ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA, SALVADOR, BA, BRASIL.

**Palavras-chave:** Asma; rinite alérgica; crianças. **Introdução:** A asma e a rinite alérgica são doenças de elevada prevalência e de etiologia multifatorial com impacto na qualidade de vida de crianças e adultos. **Métodos:** Estudo de corte transversal aninhado a uma coorte de nascidos vivos. As variáveis independentes foram sexo, peso ao nascer, idade gestacional, renda familiar, escolaridade materna, asma nos pais, número de cômodos no domicílio, número de pessoas que dormem no quarto com a criança, fumo no domicílio, presença de cão ou gato no domicílio, frequência em creche até os 2 anos, aleitamento materno exclusivo até o 4º mês, bronquiolite no 1º ano de vida, pneumonia alguma vez na vida e paridade materna. O teste do qui-quadrado de Person com  $p < 0,05$  foi considerado significativo e regressão logística realizada para as variáveis com  $p \leq 0,10$ . **Resultados:** Prevalência de asma foi de 13,8%; rinite 36,9% e rinoconjuntivite alérgica 23,9%. Fatores de risco identificados para asma na análise multivariada foram pneumonia alguma vez na vida ( $p < 0,001$ ), bronquiolite no 1º ano de vida, ambas com  $p < 0,008$ ; número de pessoas que dormem no quarto com a criança  $< 4$  pessoas ( $p = 0,045$ ) e história parental de asma ( $p < 0,006$ ). O único fator de risco para rinite crônica e rinoconjuntivite alérgica foi nascer de parto cesáreo com  $p < 0,001$  e  $p = 0,018$ , respectivamente. Houve tendência de associação entre rinite crônica e maior renda familiar e maior escolaridade materna na análise bivariada. **Conclusão:** O estudo confirma a elevada prevalência de asma, rinite crônica e rinoconjuntivite alérgica no Brasil, evidenciando fatores de risco distintos. A asma está associada a risco de infecções e indicadores de baixo nível socioeconômico. A rinite crônica tende associar-se a maior renda familiar. Especulemos que a dissociação de fatores de risco para a asma e a rinite crônica resulta do predomínio da asma não alérgica entre crianças do nosso ambiente, enquanto a maioria das crianças com rinite crônica são alérgicas.

redução significativa na formação das redes extracelulares de DNA. Observamos também, que o tratamento com rhDNase reduziu a produção de muco através da análise histológica do tecido pulmonar. Além disso, observamos uma melhora da função pulmonar nos camundongos com OVA tratados com rhDNase. Conclusão: o tratamento com rhDNase promoveu uma melhora na função pulmonar, provavelmente associada pela redução do DNA extracelular e pela redução na produção de muco pelas células caliciformes do pulmão, mas não promoveu nenhuma alteração no infiltrado inflamatório presentes no LBA e no tecido pulmonar dos animais submetidos ao modelo experimental de asma com OVA.

**PE009 ATOR AMBIENTAL ASSOCIADO À ASMA EM CRIANÇAS NASCIDAS EM MATERNIDADES PRIVADAS**  
HELL VIEIRA BRANDÃO<sup>1</sup>; GRACIETE OLIVEIRA VIEIRA<sup>2</sup>; TATIANA OLIVEIRA VIEIRA<sup>3</sup>; EDNA LUCIA SANTOS SOUZA<sup>3</sup>; CONSTANÇA SAMPAIO CRUZ<sup>4</sup>

1.UNIVERSIDADE ESTADUA DE FEIRA DE SANTANA, FEIRA DE SANTANA, BA, BRASIL; 2.UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA, FEIRA DE SANTANA, BA, BRASIL; 3.UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA, SALVADOR, BA, BRASIL; 4.ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA, SALVADOR, BA, BRASIL.

**Palavras-chave:** Asma; epidemiologia; serviços de saúde  
**Objetivo:** Identificar os fatores socioeconômicos e ambientais associados à asma em crianças aos seis anos de idade. **Métodos:** Estudo de corte transversal aninhado a uma coorte de 672 crianças nascidas em maternidades públicas e privadas em Feira de Santana no Estado da Bahia. A variável dependente foi a presença de sintomas de sibilância ou chiado no peito nos últimos 12 meses. As variáveis socioeconômicas e ambientais foram categorizadas e comparadas de acordo ao diagnóstico de asma com o teste do qui quadrado e teste exato de Fischer. Análise de regressão logística foi utilizada para identificar os preditores de asma. O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ . **Resultados:** Prevalência de asma foi de 13,8%. O fator associado à asma em serviços de saúde privados foi o número  $< 4$  de pessoas que dormem no quarto com a criança ( $p=0,015$ ), enquanto em serviços de saúde públicos os fatores associados a asma foram sexo masculino ( $p=0,027$ ) e diagnóstico de asma na mãe ( $p < 0,001$ ). **Conclusão:** A prevalência da asma foi elevada e o fator ambiental esteve associado à asma em crianças nascidas em serviços de saúde privados.

**PE010 IMPACTAÇÃO MUCOIDE PODE PREDIZER RESPOSTA A CORTICOIDE ORAL EM PACIENTES COM ASMA GRAVE**

RODRIGO ABENSUR ATHANAZIO<sup>1</sup>; REGINA CARVALHO PINTO<sup>2</sup>; DANY JASINOWODOLINSKI<sup>1</sup>; FREDERICO ARRABAL FERNANDES<sup>1</sup>; SAMIA ZAHY RACHED<sup>1</sup>; KLAUS RABE<sup>2</sup>; ALBERTO CUKIER<sup>1</sup>; RAFAEL STELMACH<sup>1</sup>

1.HC-USP / INCOR, SAO PAULO, SP, BRASIL; 2.CENTRO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA GROSSHANS DORF, GROSSHANS DORF, ALEMANHA.

**Palavras-chave:** Asma; tomografia computadorizada de alta resolução; impaction mucoide  
**Introdução:** As alterações estruturais nas vias aéreas de pacientes asmáticos podem ser identificadas através da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR). A TCAR pode identificar tanto sinais persistentes de remodelamento das vias aéreas (bronquiectasia e espessamento da parede brônquica) como características inflamatórias agudas / subagudas (impaction mucoide). Vários estudos correlacionaram TCAR com gravidade da asma, mas pouco se sabe sobre a sua utilidade como preditor de terapias. O Objetivo deste estudo é identificar os achados de TCAR que poderiam prever resposta a corticosteróide oral em pacientes asmáticos graves não controla-

dos. **Métodos:** Quarenta e um pacientes asmáticos graves (75% do sexo feminino) foram submetidos à TCAR, após um curso de 14 dias de corticosteróides orais (prednisona 40mg/dia). Percentual de aumento do VEF1 foi usado como marcador para resposta ao corticosteróide. Todos os pacientes deveriam estar fora de exacerbação há pelo menos 30 dias.

**Resultados:** A idade média foi de  $44 \pm 10$  anos de idade, com maioria de pacientes obesos (índice de massa corpórea de  $30 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>). A presença de impaction mucoide foi associada a um aumento significativo no VEF1 após intervenção de corticosteróides ( $23 \pm 18\%$  versus  $8 \pm 20\%$  -  $p = 0,017$ ). Não houve diferença em relação à presença de bronquiectasias, espessamento brônquico e nem padrão de mosaico na variação do VEF1. No início do estudo, os pacientes com impaction mucoide apresentaram função pulmonar mais comprometida (VEF1 =  $48 \pm 16\%$  versus  $60 \pm 18\%$  -  $p = 0,03$ ), mas não houve diferença na proporção de eosinófilos no escarro induzido, valor do óxido nítrico exalado (FENO), nem níveis séricos de imunoglobulina E (IgE). **Conclusões:** Presença de impaction mucoide foi o principal preditor na TCAR para resposta a corticosteróide oral neste grupo de pacientes asmáticos graves não controlados. Conforme dados da literatura, sabe-se que o remodelamento visto através da TCAR pode categorizar pacientes asmáticos de acordo com a sua gravidade. Por outro lado, atenção também deve ser dada às características inflamatórias nos exames de imagem do tórax. A ausência de impaction mucoide pode evitar o tratamento desnecessário com corticosteróides neste grupo de pacientes com asma grave não controlada.

**PE011 MODIFICAÇÕES NA PREVALÊNCIA DE ASMA E ATOPIA EM ESCOLARES DE UMA REGIÃO DE PORTO ALEGRE – RS**

LEANDRO GENEHR FRITSCHER<sup>1</sup>; CAMILA SCHUH<sup>1</sup>; LUCIANA KORF CHINAZZO<sup>2</sup>; DANIELLE CRISTINNE FIGUEIRO<sup>1</sup>; LUIZA SILVEIRA LUCAS<sup>1</sup>; BARBARA FONTES MACEDO<sup>1</sup>; ALICE MARTINS MACHADO<sup>2</sup>; CARLOS CEZAR FRITSCHER<sup>1</sup>

1.PUCRS, PORTO ALEGRE, RS, BRASIL; 2.ULBRA, PORTO ALEGRE, RS, BRASIL.

**Palavras-chave:** Prevalência; asma; atopia  
**Introdução:** Um importante aumento na prevalência de asma e de atopia foi observado nos estudos epidemiológicos realizados em 1980, 1989 e 1998, com escolares de Porto Alegre. **Objetivo:** O presente estudo tem como Objetivo verificar as modificações na prevalência de sintomas de asma ativa e cumulativa e de atopia em escolares de uma região de Porto Alegre. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, em que escolares de 5ª a 8ª séries (10 a 18 anos), de quatro escolas situadas em uma mesma área geográfica foram entrevistados. O questionário utilizado abrangia sintomas sugestivos de asma (em algum momento da vida ou nos últimos doze meses). Além disso, foram realizados testes cutâneos de atopia em 241 alunos. **Resultados:** A prevalência de sintomas de asma cumulativa encontrada foi de 41,7%, de sintomas de asma ativa 14,9% e de atopia 52,7%. Em relação aos estudos anteriores, ocorreu uma estabilização na prevalência de asma cumulativa e de atopia, enquanto diminuiu a prevalência de sintomas de asma ativa de 22% para 14,9%. ( $P < 0,001$ ) **Conclusões:** Na última década a prevalência de sintomas de asma cumulativa e de atopia estabilizou, havendo uma redução na prevalência de sintomas de asma ativa no último ano. Essa constatação pode ajudar a orientar a busca de fatores ambientais que sejam responsáveis pela manifestação da asma em indivíduos geneticamente suscetíveis.

1. Fritscher C. Prevalência de asma brônquica em escolares de Porto Alegre. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1984.
2. Fritscher CC SR, Fagundes SC, Cohen R, Domelles RL, Kahan

---